

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 52-1034

⑬公開日 昭52.(1977) 1.6

⑫特願昭 51-6P2147

⑭出願日 昭51.(1976) 6.16

審査請求 未請求 (全29頁)

序内整理番号 6P21 44

7043 44

6P21 44

6P21 44

⑮日本分類

50 G13/1

50 H72

50 H3V

50 H3V+

⑯ Int.CI²

A61K 31/335

A61K 31/336

A61K 31/337

肝請求の範囲第3項による組成物。

7. 口腔内又は舌下投与のために処方された特
肝請求の範囲第3項による組成物

8. 皮下又は筋肉内投与のために処方された特
肝請求の範囲第3項による組成物。

9. 皮膚への投与のために処方された特肝請求
の範囲第3項による組成物。

10. 腹内使用のために処方された特許請求の範
囲第3項による組成物。

11. 組織か骨筋管である、特許請求の範囲第3
項による組成物。

12. 人間が妊娠に成熟した妊娠する女性であつ
て、組織が子宮である、特許請求の範囲第3
項による組成物。

13. 動物が性的に成熟した雌であつて、組織が
子宮である、特肝請求の範囲第5項による組
成物。

14. 以下又は筋肉内使用のために処方された、
特肝請求の範囲第12項による組成物。

15. 腹内使用のために処方された特許請求の範

明細書

1. 発明の名称

合成物と方法

2. 特許請求の範囲

- 多糖学的担体と組合せたプロスタグラランジ
ンメはプロスタグラランジン類似体の1,9-ラ
クトン、1,11-ラクトン、又は1,15-ラクトン
であるラクトンからなり、かつプロスタグラ
ランジンメはプロスタグラランジン類似体を哺
乳類のエステラーゼ含有組織の部分へ到達さ
せるために処方された製糖学的組成物。
- ラクトンが1,9-ラクトンである、特許請求
の範囲第1項による組成物。
- 人間に使用するために処方された特許請求
の範囲第2項による組成物。
- 獣畜に使用するために処方された特許請求
の範囲第2項による組成物。
- 牛乳の動物に使用するために処方された特
肝請求の範囲第4項による組成物。
- 消化管への経口投与のために処方された特

特開平52-1034(2)

16. 皮下又は筋肉内使用のために処方された特許請求の範囲第13項による組成物。
17. プロスタグラランジン又はプロスタグラランジン類似体が PGF_{2α} 型である、特許請求の範囲第2項による組成物。
18. プロスタグラランジンが PGF_{2α} である、特許請求の範囲第2項による組成物。
19. プロスタグラランジン類似体が 15(S)-15-メチル-PGF_{2α} である、特許請求の範囲第2項による組成物。
20. プロスタグラランジン類似体が 13,14-ジヒドロ-8β,9β,11β,12α-PGF_{2α} である、特許請求の範囲第2項による組成物。
21. プロスタグラランジン類似体が 13,14-ジヒドロ-PGF_{2α} である、特許請求の範囲第2項による組成物。
22. プロスタグラランジン類似体が 11-デオキシ-PGF_{2α} 型である、特許請求の範囲第2項による組成物。
23. 組織が胃腸管である、特許請求の範囲第25項による組成物。
31. 人向か性的に成熟した妊娠する女性であつて、組織が子宮である、特許請求の範囲第25項による組成物。
30. 動物が性的に成熟した雌であつて、組織が子宮である、特許請求の範囲第27項による組成物。
36. 皮下又は筋肉内使用のために処方された特許請求の範囲第34項による組成物。
37. 腹内使用のために処方された特許請求の範囲第34項による組成物。
38. 放射又は筋肉内使用のために処方された特許請求の範囲第35項による組成物。
39. プロスタグラランジン又はプロスタグラランジン類似体が PGF_{2α} 型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
40. プロスタグラランジンが PGF_{2α} である、特許請求の範囲第24項による組成物。
41. プロスタグラランジン類似体が 15(S)-15-メチル-PGF_{2α} である、特許請求の範囲第24項による組成物。
42. ラクトンが 1,15-ラクトンである、特許請求の範囲第1項による組成物。
26. 人間に使用するために処方された特許請求の範囲第24項による組成物。
27. 犬畜に使用するために処方された特許請求の範囲第24項による組成物。
28. 牛乳の動物に使用するために処方された特許請求の範囲第24項による組成物。
29. 消化管への経口導入のために処方された特許請求の範囲第24項による組成物。
30. 口腔内又は舌下投与のために処方された特許請求の範囲第24項による組成物。
31. 皮膚への投与のために処方された特許請求の範囲第24項による組成物。
32. 腹内使用のために処方された特許請求の範囲第24項による組成物。
33. 組織が胃腸管である、特許請求の範囲第24項による組成物。
43. プロスタグラランジン類似体が 13,14-ジヒドロ-8β,9β,11β,12α-PGF_{2α} である、特許請求の範囲第24項による組成物。
44. プロスタグラランジン類似体が 13,14-ジヒドロ-PGF_{2α} である、特許請求の範囲第24項による組成物。
45. プロスタグラランジン類似体が 11-デオキシ-PGF_{2α} 型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
46. プロスタグラランジン類似体が PGD 型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
47. プロスタグラランジンが PGD である、特許請求の範囲第24項による組成物。
48. プロスタグラランジン又はプロスタグラランジン類似体が PGE₁ 型である、特許請求の範囲第24項による組成物。

24項による組成物。

49. プロスタグラジンがPGE₂である、特許請求の範囲第24項による組成物。
50. プロスタグラジン類似体が16,16-ジメチル-PGE₂である、特許請求の範囲第24項による組成物。
51. プロスタグラジン又はプロスタグラジン類似体がPGA型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
52. プロスタグラジン類似体が11-デオキシ-PGE型である、特許請求の範囲第24項による組成物。
53. ラクトンか1,11-ラクトンである、特許請求の範囲第1項による組成物。
54. 人間に使用するために処方された特許請求の範囲第53項による組成物。
55. 犬畜に使用するために処方された特許請求の範囲第53項による組成物。
56. 牛馬の動物に使用するために処方された特許請求の範囲第55項による組成物。

60. 腹内使用のために処方された特許請求の範囲第63項による組成物。

61. 皮下又は筋肉内使用のために処方された特許請求の範囲第64項による組成物。

65. プロスタグラジン又はプロスタグラジン類似体がPGF_{2α}型である、特許請求の範囲第53項による組成物。

66. プロスタグラジンがPGF_{2α}である、特許請求の範囲第53項による組成物。

70. プロスタグラジン類似体が15(S)-15-メチル-PGF_{2α}である、特許請求の範囲第53項による組成物。

71. プロスタグラジン類似体が13,14-ジデヒドロ-8β,9β,11β,12β-PGF_{2α}である、特許請求の範囲第53項による組成物。

72. プロスタグラジン類似体が13,14-ジヒドロ-PGF_{2α}である、特許請求の範囲第53項による組成物。

73. プロスタグラジン又はプロスタグラジン類似体がPGE₁型である、特許請求の範囲第

特開昭55-1034(3)

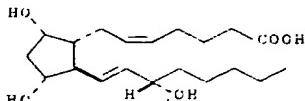
57. 俗化官への転し導入のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
58. 口腔又は舌下投与のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
59. 皮下又は筋肉内投与のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
60. 皮膚への投与のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
61. 腹内使用のために処方された特許請求の範囲第54項による組成物。
62. 鼻膜か直腸管である、特許請求の範囲第54項による組成物。
63. 人間か性的に成熟した妊娠する女性であつて、姉妹が子宮である、特許請求の範囲第54項による組成物。
64. 動物が性的に成熟した雌であつて、組織が子宮である、特許請求の範囲第56項による組成物。
65. 皮下又は筋肉内に使用するために処方された特許請求の範囲第63項による組成物。

53項による組成物。

74. プロスタグラジンがPGE₁である、特許請求の範囲第53項による組成物。
75. プロスタグラジン又はプロスタグラジン類似体がPGB₁型である、特許請求の範囲第53項による組成物。
76. プロスタグラジンがPGE₂である、特許請求の範囲第53項による組成物。
77. プロスタグラジン類似体が16,16-ジメチル-PGE₂である、特許請求の範囲第53項による組成物。
78. 整形学的扭体と組合せたプロスタグラジンの1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、又は1,15-フクトンであるラクトンを哺乳類に投与することからなり、プロスタグラジン又はプロスタグラジン類似体を哺乳類のエステラーゼ含有組織に投与する改良法に使用するための、特許請求の範囲第1項による整形学的組成物。

特開昭47-1024 (4)

プロスタグラジン $\Delta_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) は次式をもつていて、



B型とE型のその他のプロスタグラジン類もこの技術に知られている。例えばPGF $_1$ はPGF $_2$ の5,6-二重結合を欠いており、PGF $_3$ はシス-17,18-二重結合をもつていて、ほかの点ではPGF $_2$ と同じ構造をもつていて、PGE $_{2\alpha}$ H、9-OHがタービド体に結合されている以外はPGF $_{2\alpha}$ Hと同じ構造をもつていて、PGA $_2$ はプロスタグラジンはすべて環



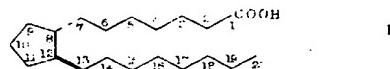
をもち、またPOE $_1$ はプロスタグラジン類はすべて環



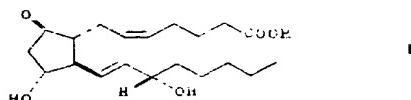
3. 発明の詳細を説明

本発明は物質の新規製剤学的組成物類及びそれらを使用する方法に関する。更に詳しくは、本発明は人間と家畜、特に豚と牛等の動物、及び小動物、特に猫、犬及び実験動物を含めた哺乳類へのプロスタグラジン及びプロスタグラジン類似体類の投与に適用することを範囲とした製剤学的組成物類に関する。本発明はまた、既定的に組成物類を哺乳類へ投与する方法に関する。

プロスタグラジン類は次の式と同様の番号付けをもつたプロスタン類として知られる物質に構造上の関連がある。



多くのプロスタグラジン類がこの技術に知られている。例えば、プロスタグラジン F_2 (PGF $_2$)として知られる化合物は次式をもつていて。



をもつか、その他の点ではこれらはPOB型及びPOF型プロスタグラジン類と構造的に同じである。非常に多數のプロスタグラジン類似体もこの技術に知られている。これらは種々の構造的特徴の一つ又はそれ以上がプロスタグラジン類と異なる。例えばプロスタグラジン構造の立体化學的特徴の一つ又はそれ以上が変化していたり、プロスタグラジン構造上の種々の位置の一つ又はそれ以上に広範囲の置換基の一つ又はそれ以上が存在したり、片方又は両方の連鎖の長さがプロスタグラジン中とは異なつていたり、環へ結合された酸素原子の一つが欠けていたり、又は広範囲の異なる構造特長の任何のもの、例えば連鎖中にメチレン基の一つ又はそれ以上の代わりにオキサ又はチア原子又はフェニレン部分が一方又は両方の連鎖中に導入されていたりする。

合衆国及び外国特許、公告された外因特許出願及び特許以外の刊行文献を含めたプロスタグラジン及びプロスタグラジン類似体に関する非常に広大な先行技術を読むと明らかかなように、プロ

スタグラジン及びプロスタグラジン類似体類は人間、有用家畜、及び實験動物、例えば大鼠や実験動物などの小動物を含めた哺乳類を処置する上で、非常に広範囲の医学や薬理学上の目的に有用である。哺乳類を処置するためにプロスタグラジン及びプロスタグラジン類似体類を使用するに当つて一つの非常に深刻な問題は、ほとんどのプロスタグラジン及びプロスタグラジン類似体が種々の哺乳類の酵素的過程で急速に代謝されることである。このため、これらの化合物は、しばしば、比較的短期間の作用しかもたない。既知プロスタグラジン及びプロスタグラジン類似体の使用に関するもう一つの問題は、これらの多くが油状又は低融点の固体であつて、このため取り扱うこと及び製剤学的に有用な組成物へ処方することが困難である。更に、これらの既知化合物の多くは比較的低い化学的安定性のものであり、哺乳類の処置に使われるその他の製剤学的組成物類の大多数に比べて、比較的急速な分解と自動酸化を示ける。

本発明者は、1-位置(上の式1を参照)がカルボキシで、それぞれC-9、C-11及びC-15にヒドロキシがあるような既知プロスタグラシン類とプロスタグラシン類似体類の各々の1,9-ラクトン類、1,11-ラクトン類、及び1,15-ラクトン類が下記のようにつくれられること、及びこれらのラクトン類の各々がこの技術に記載された投与往給による動物への適当な薬理学的適量形式の投与のために、またこのようなプロスタグラシン類及びプロスタグラシン類似体類の各々に対してこの技術に記載された医学上、生物学上の目的にとつて、これらの既知プロスタグラシン類及びプロスタグラシン類似体の各々に対応しい形式であるといふ、驚くべき予想外の発見をした。この選択に対する一つの理由は、これらのラクトン類1,9-、1,11-、及び1,15-が既して対応するプロスタグラシン又はプロスタグラシン類似体より大きな化学的安定性のもので、対応するプロスタグラシン又はプロスタグラシン類似体よりもしばしば結晶性であることである。プロスタグラジ

ン又はプロスタグラシン類似体自体が結晶性の時には、フクトン型は概してより高融点であつて、摺りしやすい。更に、これらのラクトン類は、対応するプロスタグラシン又はプロスタグラシン類似体より既して取り扱いが容易であり、また有用な製薬学的適量形式に転化するのも容易である。

1,9-、1,11-、及び1,15-ラクトン類の上記の利点のほか、ラクトンをプロスタグラシン又はプロスタグラシン類似体の代わりに投与する時に得られる結果については、いつそう実質的な利点さえある。これらの利点の短つかは次のとおりである。

1. 改良された静脈内肝腔薬

既知プロスタグラシン及びプロスタグラシン類似体類は、しばしば静脈内注入によつて投与される。これらが注入される静脈で局所的に到達する濃度は、差出された効果をつくり出すほどの場所に必要な濃度より実質的に高い。投与される化合物類がしばしば非常に効力があり、急速に作用し、比較的短い半減期のものであるため、

投与される薬剤の注入静脈への薬理学的影响は、注入速度と局所的に内容される濃度を制限することがある。注入速度が過度である時にPGF_{2α}、PGB₁及びPGE₂では、まれではあるが局所的有害な反応が報告されている。本発明のラクトン類は前駆薬剤であつて、生物学的に不活性ではないが、それにも拘らず非常に実質的に減少させられた直後の即時的效果しか現わさず、このため、非常に改良された局所耐容性をもつて静脈往給から投与される。

2. 肌肉内注射位置からの放出が更に著実。

既知プロスタグラシン及びプロスタグラシン類似体は、一般に血管の平滑筋に影響し、その構造によつて取締又は弛張を起す。このようにPGF_{2α}とPGE₂はしばしば血管取締剤であるが、PGF_{2α}とPGB₁はしばしば血管取締剤である。数つかのプロスタグラシン類は二相性があり、始めに拡張、次に取締を起したり、またその逆の場合もある。更に血管への影響はしばしば種によつて変わり、時には組織により異なることさえある。しばしば

長い持続的作用期間を得るために、筋肉内経路から投与される時に、一般に薬剤は部分的には投与位置周辺の血管に依存した速報で放出される。しかし、薬剤放出を遅らせ、その活性を持続させるために、エピネフリンのような血管取締剤が既として筋肉内処方剤に添加される。筋肉内に投与され、血管の平滑筋活性を現わすようなプロスタグラシンの生物学的影响は、ある程度これらがつくり出す局所的な血管への作用に影響されることが直ちに明らかとなる。更にまた動物に筋肉内経路から投与されたプロスタグラシン類の生物学的影響の研究は、ある程度これらの注射位置における局所的血管への作用に影響される。これらのプロスタグラシン作用に対し種による差違がよく知られているため、筋肉内経路による実驗動物の血管から人間に予測される応答へ当てはめることは、この程度に確実さが少ない。本発明のラクトン類は著しい局所的及び即時の作用をもたないため、その全身的効果は筋肉内投与後に変わりうる局所的血管作用に影響されることが少なく、このため

プロスタグランジンに対してとりわけ良好な活性を示すもので、より均等な生物学的効果を与える。

3. より安定な血中水平。

既知プロスタグラランジン類とプロスタグラランジン類似体類を施用された生物学的効果のため、静脈内、皮下、筋肉内投与は経口のいかんによらず、人間又は家畜へ投与すると、活性材料は急速に血液中に現われ、普通には代謝、特に15-ヒドロキシル基の酵素的脱水素及び酸性過酸の酵素的ターゲット化の結果として急速に消滅する。プロスタグラランジン類の代謝生成物は尿中に急激に現われる。ソコスタグラランジン類の急激な出入の結果、血中水準は一般に必要以上に高い水準の極大を示し、このため現ましくない影響をもたらすかもしれない。これらの効率は1,9-、1,11-又は1,15-ラクトン類の形でプロスタグラランジンを与えることによって最少限にできる。これらのラクトンは生体内で脱プロスタグラランジンへ酵素的に転化され、活性剤の過度のピークを実質的に減少させ、また投与された前駆薬剤の代謝的不活性化を遅ら

ロスタグランジン又はプロスタグラランジン類似体は加水分解位階で、又は哺乳類の体内輸送機構がプロスタグラランジン又はプロスタグラランジン類似体を連れていくどんな場所ででも入手される。

多くの哺乳類組織は比較的低水準のエステラーゼを含有する。従つてこれらのラクトンがこのような組織と接触する時は、1,9-、1,11-及び1,15-ラクトン類は大部分完全なままに残り、プロスタグラランジン類とプロスタグラランジン類似体の一時的に現ましくない効果は観察されない。しかし哺乳類の輸送機器例えば血流がこれらのラクトンをエステラーゼに比較的高んだ組織と接触に生じると、そこでラクトンは崩壊し、生ずるソコスタグラランジン及びプロスタグラランジン類似体は予期された望んでいる医学的及び生物学的効果を起すことができる。

このよりに本発明は、新奇性の抗体と組合わせたプロスタグラランジンの1,9-ラクトン、1,11-ラクトン又は1,15-ラクトンであるような一つのラクトンからなり、プロスタグラランジン又はプロ

セラムの、より均等な生物学的効果を与える。

4. 改良された作用選択性及び活性比

既知プロスタグラランジン類とプロスタグラランジン類似体類は、主要な望まれる効果をつくりだすために使用される時に、肾脏の平滑筋を含めた種々の組織に直接の影響を与えるため、ある範囲の共同的な、しあわせない効果を同時につくりたすのが普通である。これらの中でも顕著なものは、恶心と嘔吐、下痢、時として肺動脈圧の上昇である。本発明のラクトン類は、全くか著しく減少された症狀でしか、これらの望んでいない影響を示さない。

既知プロスタグラランジン類とプロスタグラランジン類似体類の1,9-ラクトン類、1,11-ラクトン類及び1,15-ラクトン類は、相当量のエステル加水分解酵素を含有する哺乳類組織で酵素的に加水分解される。これらの酵素はエステラーゼとしても知られている。加水分解生成物はラクトンに対するプロスタグラランジン又はプロスタグラランジン類似体である。この酵素的加水分解後、当然ア

スタグラランジン類似体を哺乳類のエステラーゼ含有組織に運ぶたために処方された新奇性的組成物類である。

当患者などの哺乳類組織がエステラーゼに富んでおり、それがエステラーゼの少ない組織かを知つておき、従つてソコスタグラランジン類とソコスタグラランジン類似体類を投与して哺乳類に望まれる医学的及び生物学的効果を起すため、本発明のラクトン類をどう使用するかは、当患者にとつては明らかであろう。1,9-、1,11-、及び1,15-ラクトン類の形で投与されるプロスタグラランジン類及びソコスタグラランジン類似体類特に泥炭的な組織と器官は、卵巣、育乳、クラーフ乳腺、子宮、白血球、胸、肺、及び腎臓等の呼吸器を包含する。急性性のより低い組織及び器官は血管平滑筋、腎臓等の粘膜層、赤血球、及び気管を包含する。

対応するプロスタグラランジン又はプロスタグラランジン類似体を発生できる前駆薬剤として、プロスタグラランジン類とソコスタグラランジン類似体類

の 1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、及び 1,15-ラクトンを使用するもう一つの利点がある。プロスタグラシン及び大多数の既知プロスタグラシン類似体類は、比較的急速に 15-ヒドロキシル基の酸化により、引続いての酸性鎖の Δ -酸化により、また栓塞はそれより劣るがアルキル鎖の末端酸化によつて代謝される。これらの代謝的転化は、生物学的活性の実質的な、また急速な消失を伴つよう見える。1,9-及び 1,11-ラクトン類は Δ -酸化から保護され、また C-15 における酸化から実質的に保護されるが、一方 1,15-ラクトンは Δ -酸化と C-15 の酸化の両方から保護されない。これらの共通の代謝経路からの保護は、ラクトン類が既知的に開裂されて対応する既知プロスタクランジン類を産生までおく、前駆薬剤として、ラクトン類は非活性で、より脂肪親和性がある。PGB₂ と POF₂ α は 90% 以上が肺を通しての一回の通過で代謝されるのに対し、1,9-、1,11-及び 1,15-ラクトン類ははるかに長い半減期をもち、脂昉火はその他の組織に取込まれてそこから徐々

に放出され、より延長された火はより持続的な効果を出す。このように本発明のラクトン類は、有効を発現する機会からなり、比較的持続的で選択性と改良された活性比を与える。これらは並んでいない局所的及び腎臓への副作用を減少させ、また作用の選択性と活性期間を増しながら既知プロスタグラシンの有用な効果と持続をつくりたすために、対応する既知プロスタグラシンの代わりに使用されてよい。

1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、及び 1,15-ラクトンの製造について以下に一般的な方法を簡明し例をあげて述べる。既知プロスタグラシン類とプロスタグラシン類似体の任のものが、すべて 1-位酸（上の式 1 を参照）として遊離カルボキシル基を含有し、また 1,9-ラクトンに対しては C-9 に、1,11-ラクトンに対しては C-11 に、及び 1,15-ラクトンに対しては C-15 に遊離ヒドロキシを含有する限り、1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、及び 1,15-ラクトンに転化される。本発明の範囲内で有用な 1,15-ラクトン類を

つくるのに使用される既知プロスタグラシン類の中には、PGB₁、PGE₂、PGE₃、ジヒドロ-PGE₁、PGF₁ α 、PGF₂ α 、PGF₃ α 、ジヒドロ-PGF₁ α 、PGF₁ β 、PGF₂ β 、PGF₃ β 、ジヒドロ-PGF₁ β 、PGA₁、PGA₂、PGA₃、13,14-ジヒドロ-PGA₁、PGB₁、PGB₂、PGB₃ 及び 13,14-ジヒドロ-PGB₁ がある。これらの既知プロスタグラシン類のうち、PGB 型、PGF α 型及び PGF β 型化合物類が、本発明の範囲内で有用な 1,11-ラクトン類をつくるのに使われる。またこれらの既知プロスタグラシン類のうち、PGF α 型と PGF β 型化合物類は、本発明の範囲内で有用な 1,9-ラクトン類をつくるのに使われる。

類似体類については、C-15 にヒドロキシをもつ PGF α 型及び PGF β 型類似体類が 1,9-ラクトン類、1,11-ラクトン類、及び 1,15-ラクトン類をつくるのに有用である。C-15 にヒドロキシをもつ POF 型類似体類は、1,11-ラクトン類及び 1,15-ラクトン類をつくるのに有用である。PGA 型類似体類と POF 型類似体類は 1,15-ラクトン類をつくるためにのみ有用である。

POD 型類似体類は既知化合物類であつて、これらは POF 型化合物類に似ているが、ただシクロヘンタン環が POF 型化合物とは反対に C-9 にアルファヒドロキシ又はベータヒドロキシ及び C-11 にオキシンを含有する点で異なる。C-15 ヒドロキシを含有する POD 型化合物類は、本発明の範囲内で有用な C-9 ラクトン類と C-15 ラクトン類をつくるのに使用される。

9-デオキシ-POF α 型類似体、9-デオキシ-POF β 型類似体、及び対応する 11-デオキシ-POF 型類似体類が既知化合物であつて、9-デオキシ化合物類が C-9 ヒドロキシをもたないが、一方 11-デオキシ化合物類は C-11 ヒドロキシをもたない点で、これらは PGF α 型及び PGF β 型化合物類と異なる。C-15 ヒドロキシを含有する 9-デオキシ-POF 型化合物類は、C-11 ラクトン類と C-15 ラクトン類をつくるのに使用されるが、一方 C-15 ヒドロキシを含有する 11-デオキシ-POF 型化合物類は C-9 ラクトン類と C-15 ラクトン類をつくるのに使われ、これらのラクトン類

はすべて本発明の範囲内で有用である。

また本発明の特許に付する実施例は、¹プロスタグラジン類似体類に対応する1,9-ラクトン類、1,11-ラクトン類、及び1,15-ラクトン類を含めた、ラクトン類を含有する數字的組成物類及びそれらの使用法であるが、これらのプロスタグラジン類似体は類似体の構造上の特長として以下の一つ又はそれ以上をもつている。すなわちC-1位C1側又は2個のメチル置換基、C-15にメチル置換基、C-3又はC-5メチレンの代わりにオキサ、C-2に1個又は2個のフルオロ、プロスタグラジン類のメチル末端側鎖の一部分の代わりに特にメタ又はパラの位置にメチル、クロロ、フロモ又はトリフルオロメチルで置換された又はされないフェニル又はフェノキシ部分、プロスタグラジン類の骨格のトランス-13,14-二重結合の代わりにシス-13,14-二重結合又は13,14-アセチレン性三重結合、及びプロスタグラジン類でのようC1それぞれアルファ及びベータ立体配列の代わりにそれぞれベータ及びアルファ立体

特開昭32-1934(5)
配直でシクロヘンタン基に結合されたカルボキシル基とメチル末端側鎖のものである。このような特長をもつたプロスタグラジン類似体類はこの以前に公表されており、これらのものの1,9-、1,11-、及び1,15-ラクトン類は、下に一般的に公表されているとおりにつくられる。

この以前に公表されたその他多くのプロスタグラジン類似体類がある。例えば次の合衆国特許、及び次の公表されたドイツ公開特許公報、ベルギー特許及びオランダ特許出願番号を参照。

合衆国	3,432,541	3,759,978
	3,455,992	3,767,695
	3,579,425	3,767,813
	3,639,463	3,770,776
	3,678,092	3,773,795
	3,696,144	3,775,462
	3,707,548	3,776,940
	3,725,454	3,781,325
	3,728,382	3,787,448
	3,751,463	3,801,623
	3,755,426	3,808,258

合衆国	3,813,433	3,864,387	オランダ	7,206,361	7,307,740
	3,833,640	3,867,377		7,208,955	7,309,792
	3,835,179	3,867,423		7,209,817	7,310,277
	3,835,180	3,864,413		7,217,607	7,311,403
	3,836,578	3,870,710		7,301,094	7,313,322
	3,840,573	3,870,711		7,305,222	7,401,448
	3,843,713	3,872,107		7,305,304	
	3,847,966	3,873,607	ドイツ	1,937,675	2,320,368
	3,849,474	3,878,239		2,011,969	2,320,552
	3,849,487	3,879,438		2,036,471	2,322,673
	3,852,316	3,883,659		2,137,811	2,323,127
	3,862,984			2,150,361	2,332,400
ベルギー	763,999	792,803		2,154,309	2,345,695
	764,000	800,953		2,165,184	2,353,788
	766,521	802,385		2,209,990	2,355,324
	767,704	802,386		2,213,907	2,357,781
	772,836	805,111		2,217,044	2,360,893
	779,898	806,995		2,262,608	2,364,706
	782,822	811,665		2,263,393	2,404,654
	788,415	813,547		2,317,019	
	789,407	814,028			

上記のベルギー特許の各々は、ダウエント出版社
のCentral Patent Indexによつて出版された刊行

物として入手できる。

上記の合衆国特許とベルギー特許の各々、及び、上記のドイツ公領特許公報とオランダ特許出願の各々に記載された、1-位置にヒドロキシを、またC-9、C-11及びノメはC-15にヒドロキシを含有するプロスタグラニン類似体類の各々は、以下に一般的に説明され特徴的に例示された化学的な方法を使用して、対応する1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、及びノメは1,15-ラクトンに転化される。上記の1,9-、1,11-及び1,15-ラクトン類の各々は、対応するプロスタグラニン類似体を記載した特許又は特許出願中に説明されている医学上又は生物学上の目的を達成するため、又は他の先行技術中にその類似体に対して記載されたその他の医学上又は生物学上の目的を達成するため、対応するプロスタグラニン類似体をエステラーゼ含有哺乳類組織区域へ投与する手段として、本発明に従つて製薬学的組成物中に使用される。本発明に従つて日本明細書に記載の通りに使用されるこれらの種々のプロスタグラ

ジン類似体の特に好ましい1,9-ラクトン類、1,11-ラクトン類、及び1,15-ラクトン類は、上記の特許及び特許出願の各々に記載されている特徴的な医学上又は生物学上の目的に対して使用するのに好ましいもの、及び特に好ましいものとして示されている種々のプロスタグラニン類似体類のラクトン類である。

上に説明され、また下に例示されている種々の1,9-、1,11-及び1,15-ラクトン類を使用する際に、ラクトンはこれを過はれた投与経路によつて哺乳類へ投与するのに適合した普通の製薬学的担体と組合わせて使用される。例えば投与経路を静脈内注射又は注入とする場合、ラクトンの無醇等張水溶液が用いられる。しかし本発明に従つてプロスタグラニン類とプロスタグラニン類似体類の1,9-ラクトン、1,11-ラクトン、及び1,15-ラクトンを含有する製薬学的組成物の実際の処方は、この技術の熟練の範囲内にある。これらのラクトンを含有する製薬学的組成物の投与について、投与経路は親プロスタグラニン類とア

ロスタグラニン類似体類に用いられるものと概して同じである。適量については、どのような特徴モル量の1,9-、1,11-又は1,15-ラクトンも哺乳類エステラーゼの存在下に、同じモル量の親プロスタグラニン又はプロスタグラニン類似体を生じさせるべきであるが、プロスタグラニン投与についての熟練者にとってこの量より実質的に少ない量、有利には普遍に使用され、親プロスタグラニン又はプロスタグラニン類似体に推められる量の約十分の一の適量範囲で哺乳類の処置を始めるのが適当である。この理由は、親プロスタグラニン又はプロスタグラニン類似体の代謝速度に比べてこれらのラクトンの代謝速度が実質的により遅いことである。このため、大きな割合のプロスタグラニン又はプロスタグラニン類似体（ラクトンの形）がエステラーゼに富む組織の位置に達するものと予想され、そこにおいてプロスタグラニン又はプロスタグラニン類似体は進んでいる医学的又は生物学的効果を生ずるものと予想される。種々の哺乳類組織における

エステラーゼの分布及び水準については、動物種の間、また動物又は人間の一群内の個体の間でさえも多様性があることは知られているため、特徴的に進んでいる医学上又は生物学上の結果に対して最も有効なラクトン投与量は、上に推せんされた低投与量のラクトンから始めて、進んでいく結果が得られるまで徐々に投与量を高めていくことにより決定するのが最善である。

既知プロスタグラニン類とプロスタグラニン類似体類の多くのものの代わりに1,9-、1,11-及び1,15-ラクトン類を使用するもう一つの利点は、親プロスタグラニンの形でよりラクトンの形での万倍より大きな投与量のプロスタグラニン又はプロスタグラニン類似体を投与できることである。特徴的な医学上又は生物学上の目的のために人間に含めた哺乳類へ多数のプロスタグラニン類とプロスタグラニン類似体類を投与することも望ましくない副作用を伴う結果となる。医学又は生物学上の目的のためプロスタグラニン又はプロスタグラニン類似体のより大きな投

と置かざされるとことかしぬしに起るが、そうした大数与薦の数から許容できない副作用を生ずる、これらの一、四、一、十一及び一、十五ラクトン類は皆體には対応するフル・タグラシジン類似はプロスタグランジン類似体類より実質に軽く又頻度も少ない副作用しかおさす。このため、とりわけプロスタグランジン類似はプロスタグランジン類似のフクション型でないと許容できないほどの長い投与量が置かざれる時には、それらのものの好ましい選択形式である。

本発明の三點である構成の生物学的活性をもつ
ガンロスタグラランジン類とプロメタグラランジン類
似体類の割合が1,9-ラクトン類、1,11-ラクト
ン類、及び1,15-ラクトン類は、C₁にカルボン酸
があり、そのほか9-ヒドロキシ、11-ヒドロキ
シ、及び15-ヒドロキシ等をそれぞれもつている。
比類プロスタグラランジン類とプロスタグラ
ランジン類似体類からつくられる。本発明の化合物類はこ
のように有用な生物学的活性、特にプロスタグラ
ランジン類の生物学的活性を現わすプロスタグラ

きさは 11 であり、本発明の 1,11-ラクトンに対しても少なくとも 10 であり、既の連鎖かトランス二重結合又はアセチレン官能基を含む場合には少なくとも 10 である。

これらの天然フロスタグラニン類では、C-8とC-11に結合された基（OHの時）はシスである。あらフロスタグラニン類似体では、これらがトランスである。立体化学がトランスの時にはラクチン糖の大きさは少なくとも11でなければならず、トランス二重結合はアレン官能基か含まれる時には少なくとも12でなければならぬ。

天然ソロスタクランジン（例えは PGF_{2α}）の
1,9-ラクトン環の大きさは 10 であり、本発明の
ラクトンに対しても少なくとも 8 あり、得られる
酸かトランペニシル結合、アセチレン官能基又はア
レンを含む場合には少なくとも 9 でなければなら
ない。

天然プロスタグラシン類では C-8 及び C-9 に結合された基(OHのとき)はシスである。プロスタグラシン類側鎖ではトランスであり得

特開平34-163410:
ジン類に限定される。従つてプロスタン酸のC-8位側結合されている雌性動物は、それがもつていてる雌性ホルモンを別にして、末端カルボキシ基を含めて少なくとも5原子の長さであり、好ましくは6~9原子の長さであつて、このたんノロスタンジン類と20,26-シブロモプロスタンランジン類にそれぞれ存在する部位の7炭素の誘導及び9炭素の性質を含む。あとで当薬者に説明を示すように、鎖長は延伸されるとラクトンの大きさを決定し、ラクトンの大きさに固有の変形と合成の困難さを反映する。プロスタン酸のC-8位に普遍的に結合された連鎖をうける又はそれ以上に限定するには、生物学的活性のみならず説明されるラクトン類の固有の変形を考慮している。しかし、結合の延長の意味のためにつくれないシクタント類は、本発明のラクトン類から除外される。

フロスタグラシン類の 1,15-ラクトン環の大
きさは 13 であり、本発明の 1,15-ラクトンに対し
ては少なくとも 14 である。

フロスタグラッシュ類の I, II - ラクトン環の大

る。立体化字がトランスのときには、もし酸側鎖がアセチレン官能基を含むならばラクトン環の大きさは化くとも 10 でなければならぬ。

当葉者に特に明らかであろうか、9-、11-、
 メは15-ヒドロキシ基が、それと一緒にカルボキ
 シ官能基がラクトン化できる唯一の遊離ヒドロキ
 シ基である時には、1,9-、1,11-メは1,15-ラ
 クトンの製造は比較的複雑ではない、このため、
 例えはPUP_{2α}のように一つ以上のヒドロキシル基
 が存在する時には、ラクトン官能基に必要でない
 ヒドロキシル基は、望むラクトン形成に要するラ
 クトン化に先立ち、任意に誘導体化される。2個
 メはそれ以上のヒドロキシンを含有するフロスタグ
 ランジンメはフロスタグラランジン類似体の1個以
 外のすべてのヒドロキシンを遮断的誘導体化に対す
 る遮断的な方法がこの技術に知られている。当
 葉誘導体類は9α,11α-メは9β,11β-ジヒドロ
 キシル化フロスタグラランジン類及びフロスタグラ
 ランジン類似体類の9,11-環式フェニル-又はブチ
 ル-ホロキシト酸、アセテートのよりなアシレ-

トム、トリメチルシリル、ハーブチルジメチルシリル及びトリエニルシリル等のようなシリルエーテル類である。このような官能基導体類はフロスタグランジンの技術に使われており、実施例中で更に示されているように、希望の官能的に保護されたフロスタグランジン類とフロスタグランジン類似体類を保有するために、立体選択性によつて使用されるか、又は立体選択性が達成できない場合には、つくられる化合物の純度を精製によつて使用される。所望により、1個又はそれ以上のヒドロキシ基はラクトン化の前又は後にケトンへの酸化によつて仕方に保護される。ラクトン化のあとで、ケトンは再び還元されると、同じ立体配位又はその元から存在したと反対の立体配位の遊離ヒドロキシ基を生ずる。

しかし、存在しているがラクトン形成に参加するを望んでいないようなヒドロキシ基を保護することは、すべての場合に本質的なのではない。ラクトン形成は、立体化学、ヒドロキシ基周辺の立体的なかさ、及び基の大きさによつて、異なるヒ

ドロキシ基により異なる相対速度で起るものである。更に下記 POFax 1,9-、1,11-、及び 1,15-ラクトン類に対して示すされるように、1,9-、1,11- 及び 1,15-ラクトン類を分離することができる。このように 15-メチル-15-ヒドロキシ-及び 16,16-ジメチル-16-ヒドロキシフロスタグランジン類似体類は、C-15 の近辺で立体的に障害され、15 のラクトン官能基は 9-又は 11-ヒドロキシ基とのラクトン官能基と競合しないだろう必然的な帰結として、15-メチル-15-ヒドロキシ-又は 16,16-ジメチル-16-ヒドロキシのようないくつかの保護されたヒドロキシ基でラクトンをつくるためには、存在するその他のヒドロキシを保護することが必須である。また、反応混合物の分析によつて幾分の望んでいる生成物の形成が示されるまで、反応期間を延長する必要もある。

遊離酸としてではなく低級アルキル（例えばメチル、エチル）エステルとしてこの技術に知られたフロスタグランジン類は、既知方法による化学的加水分解によつてラクトン官能基に使用するため

遊離酸へ転化される。PGE₁メチルエステル、PGD₂メチルエステル等のように転化するフロスタグランジンが化学的加水分解に対して不安定な場合は、例えば米国特許第 3,761,356 号の方法を用いて酵素的加水分解によつて遊離酸を得るのが好ましい。

これらの側鎖及び存在するヒドロキシ基に付随する保護に対する過剰、或むラクトンを加水分解せずに官能的に保護したヒドロキシ基の過剰的加水分解、望んでいる生成物から望んでいない生成物の分離、及び酸化、還元、アルキル化等のようないくつかの後の化学処理によるラクトン類の性質により、生物学的活性をもつフロスタグランジン類及びフロスタグランジン類似体類の 1,9-、1,11-、及び 1,15-ラクトン類をつくることができる。

カルボキシル基と 9-、11-、又は 15-ヒドロキシル基との間のラクトン官能に対ましい方法は、コリー（Corey）ら、J.Am. Chem. Soc., 96 卷 5614 頁（1974 年）に記載され、更にコリーら、

J.Am. Chem. Soc., 97 卷 653 頁（1975 年）に記載され、更に本明細書に示すされている方法である。所望により、マサムレ（Masamure）ら、J.Am. Chem. Soc., 97 卷 5515 頁（1975 年）及びガーロック（Gerlock）ら、Helv. Chem. Acta, 57 卷 2661 頁（1974 年）のようなその他の方法を任意に使用しそよい。

本発明は以下の実施例によつて更に十分に理解できる。

赤外線吸収は、ヌシヨール・マルを使用してバーキン・エルマー・モデル 421 赤外線スペクトロメータ上上で測定されている。

熱電気光度（NMR）スペクトルは、テトラメチルシランを内部標準として、アユーテロクロロホルム浴液によりバリアン T-60 スペクトロフォトメータ上上で記録されている。

「塩水」とは塩化ナトリウム飽和水溶液のことである。

「スケリソルブ」は異性体ヘキサン類の混合物である。

実施例1 PGF_{2α}, 1,15-ラクトン

塩化メチレン 150 mL 中の PGF_{2α} 5.5 g と 1-ブタンボロニツク・アシッド 1.79 g の溶液を 15 分間室温下に加熱した。次に塩化メチレンの約半量を大気放出の蒸留によつて除去した。溶媒を元の 150 mL に戻すために追加の塩化メチレンを加えた。塩化メチレンの蒸留とそれに続く新たな塩化メチレン追加といつこのサイクルを 3 回繰り返してから、溶媒全量を真空中に除去すると、PGF_{2α} の 9,11'-環式ホロノートを残留物として生ずる。

残留物を無水の酢酸を含まないキシレン 180 mL に浴解し、2,2'-ジビリジルジサルファイド 5.128 g、続いてトリフニニルホスファイン 6.279 g で処理する。25°C で酢酸の雰囲気下に 18 時間後、少許酢酸の導解クリーマトグラフィ分析（柱：酢酸 10% メタノール 10% / クロロホルム 80%）は、ビリシンチオールエステルへの完全な転化を示した。

キシレン浴液を、酢酸を含まないキシレン 300 mL で浴解し、酢酸の雰囲気下に強しくかきませた後がしているキシレン 3.2 L へ 10 時間にわたつて

時間 350~1034 (12: 滴加した。滴加が完了してから、キシレン 100 mL を除去し、溶媒を真空中に 24 時間加熱した。次に以降混合物を浴解し、キシレンを真空中（浴温 35°C）に除去すると、残留物を生じた。残留物をテトラヒドロフラン 500 mL 中に取上げ、30% 酢酸水素 10 mL 及び酢酸ナトリウム飽和水溶液 100 mL で処理した。三相混合物を 25°C で 30 分間攪しくかきませ、次に真空中で濃縮すると、残留物を生じた。残留物を塩水 / 酢酸エチル中に取上げ、酢酸エチルで完全に抽出した。一括にした有機層を 1 N 塩酸カリウム水溶液 3 回分、水、酢酸ナトリウム、水を浴解及び塩水で 1 回ずつ洗つた。酢酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を除去すると粘性の黄色の油を生し、これをマリンクロフト製の酸化いされた CC-4 シリカ 500 g 上でクロマトグラフィ処理した。カラムを酢酸エチル / ヘキサンと共に詰め、50% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離した（100 mL フラクション）、生成物を含有しプロステグランジンに関連する不純物を含まないフラクションと一緒にした。望む生成物を 1 : 1 エーテ

ル / ヘキサン 40 mL から精製化すると、純粋なラクトンを生じた。融点 110 ~ 111°。

ラクトンは 3500, 3370, 3290, 3010, 1700, 1320, 1310, 1290, 1260, 1105, 1080, 1055, 970、及び 730 cm⁻¹ に赤外線吸収、6.00 ~ 5.75 (ビニル、マルチプレット、2H)、5.75 ~ 4.95 (ビニル及び C-15H、マルチプレット、3H)、4.30 ~ 3.85 (CHOH、マルチプレット、2H) 及び 2.65 ppm (OH、広域シングレット、1H) に NMR ピークを示した。ビストリメチルシリル導導体の質量スペクトルは 480 (M+)、465 (M - CH₃)、436 (M - CO₂)、403 (M - C₆H₁₁)、390, 380, 364, 238, 217 に碎片を示した。

分析 C₂₀H₃₂O₄ 計算値 : C, 71.39 ; H, 9.59

測定値 : C, 70.73 ; H, 9.31

同じやり方であるが、母結晶にエーテル / ヘキサンの代わりに酢酸エチル / ヘキサンを使用して、PGF_{2α} 1,15-ラクトンが得られた。融点 110.0 ~ 111.7。[α]_D²⁰ = -71°。

分析 C₂₀H₃₂O₄ 計算値 : C, 71.39 ; H, 9.59

測定値 : C, 71.46 ; H, 9.80

実施例2 PGF₂, 1,15-ラクトン

乾燥した酢酸を含まないキシレン 5 mL 中の PGF₂ 352 mg、トリフェニルホスファイン 393 mg 及び 2,2'-ジビリジルジサルファイド 330 mg の混合物を室温下に室温で 18 時間かきませた。次に反応混合物をキシレン 250 mL で浴解し、浴解下に 2 時間加熱した。少許部分の TLC 分析は <10% の出発 PGF₂、>90% の PGF₂ 1,15-ラクトン、~2% の PGA₂ 及び PGA₂ ラクトンが皆無であることを示した。溶媒を浴解下の蒸発によつて除去すると、残留物を生じ、これを塩水及び酢酸エチルの間で分配した。酢酸エチル抽出液を酢酸ナトリウム水溶液と塩水で洗い、酢酸ナトリウム上で乾燥し、真空中に乾固するまで濃縮すると、PGF₂ 1,15-ラクトンを生じた。

30% 酢酸エチル / ヘキサンと共に詰めた中性シリカ 70 g 上のクロマトグラフィによつて生成物を精製し、40% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離した

(6.5% フラクション)。生成物を含有するフラクションを一緒にすると、精製 PGE₂ 1,15-ラクトンを生じた。精製された生成物は自然に結晶化した。酢酸エチル／ヘキサンからの結晶化で融点72～74°の生成物を生じた。再結晶により、融点74～75°の分析純度の PGE₂ 1,15-ラクトンを生じた。

実験例 3 PGP_{2α} 1,15-ラクトンから PGE₂ 1,15-ラクトン

無水アセトン45 ml 中の PGP_{2α} 1,15-ラクトン 1.07g の溶液を氷浴下に -45° と -40° の間に冷却し、トリメナルシリルジエチルアミン 4.5 ml で処理した。強酸が融けてから(2～3分)、混合物を -42±2° で2時間かきませると、この時は TLC (25% 酢酸エチル／ヘキサン) は出発材料の標識試のみを示した、次に反応混合物を -78° に冷却し、すくされたエーテル (-78°) 150 ml で希釈し、氷／塩水中に注いた。ヘキサンで抽出後、一端にした有機層を重炭酸ナトリウム水溶液と塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して、真空中で濃縮すると、PGP_{2α} 1,15-ラクトンのモノートリメチ

ルシリル誘導体を生ずる。

0°で塩化メチレン 120 ml 中の無水ビリジン 3.99 g のかきませた溶液に氯化三銀化クロム 2.45g を一度に加えて、コリンズ試薬をつくつた。生ずる暗赤色溶液を冷てて1時間かきませ、次に0°に再び冷却した。

上の PGP_{2α} 1,15-ラクトンのモノートリメチルシリル誘導体を塩化メチレン 6 ml IC 溶解し、すくかきませたコリンズ試薬に一度に加えた。氷浴を除去し、反応混合物を20分以上かきませた。次に混合物を、中性シリカ 150 g を含有するカラム上に仕立た。承認用真空ろ過器を補助的に用いて、カラムを酢酸エチル 1000 ml により2段の丸底フラスコへ溶出し。溶出液は PGE₂ 1,15-ラクトン 11-トリメチルシリルエーテルを生じた。

PGE₂ 1,15-ラクトン 11-トリメチルシリルエーテルをメタノール 150 ml に溶解し、2.5% えん酸水溶液 60 ml で希釈し、25°で30分かきませた。減圧下にメタノールの約半量を除去してから、残りの溶液を塩水で希釈し、酢酸エチルで完全に抽出

した。一端にした抽出液を重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。粗生成物をすり碎くと結晶化し、これをエーテル／ヘキサンから再結晶させると、PGE₂ 1,15-ラクトンを生じた。融点 73～76°。赤外線スペクトルは 3430, 1725, 1335, 1315, 1285, 1245, 1165, 1150, 1075, 1040, 990, 975、及び 730 cm⁻¹ にピークを示した。質量スペクトルは 334(M+), 316(M-H₂O), 298, 290, 263, 262, 245, 207, 208, 164, 163 に破片を示した。

分析 C₂₀H₃₀O₄ 計算値 : C, 71.82; H, 9.04
測定値 : C, 71.63; H, 9.30

実験例 4 PGE₂ 1,15-ラクトン

乾燥ビリジン 10 ml 中における PGE₂ 1,15-ラクトン 350 mg の溶液に無水酢酸 4 ml を加え、溶液を 25° に3時間放置した。TLC 分析 (25% 酢酸エチル／ヘキサン) は出発材料を全く示さず、单一より複数の低い融点のみを示した。反応混合物を氷浴中で冷却し、メタノール 20 ml で15分間にわたって滴下処理した。温度は約2時間で 25° まで上昇するよ

うにした。25°で更に18時間後、水、エーテル、水、及び 2 N 重碳酸カリウム水溶液 70 ml の反応混合物をエーテルで完全に抽出した。一端にした抽出液を水、重炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮すると、PGE₂ 1,15-ラクトンを残留物として生じた。

残留物を 15% 酢酸エチル／ヘキサンと共に詰めた中性シリカ 100 g 上のクロマトグラフィーにて精製し、同じ溶媒で溶離した (8 ml フラクション)。(TLC IC について) 生成物を含有するフラクションを一緒にすると、精製された PGE₂ 1,15-ラクトンを生じた。この材料は放熱すると結晶化し、エーテル／ヘキサンから再結晶させると、融点 60～61.5° の純粋な試料を生じた。NMR スペクトルは 7.59～7.33 (C = 11 H, 四本の複雑線, 1 H) 及び 6.27～6.06 ppm (C = 10 H, 四本の複雑線, 1 H) に信号 (¹³C-DCCl₃) を含有した。質量スペクトルは 316, 2075 (C₂₀H₃₀O₃ の理論値 = 316.2038) ならびに m/e 298, 288, 259, 229, 198 にピークを示し、赤外線スペクトルは 3010, 1715, 1705,

1580, 1355, 1345, 1325, 1245, 1170, 1145, 1140, 1035 及び 970 cm^{-1} KC ピークがあつた。

実験例 5 $\text{PDA}_2 1,15-\text{ラクトン}$

実験例 2 の手順に従うが、 POB_2 の代わり $\text{PGF}_{2\alpha}$ を使用して、 $\text{POA}_2 1,15-\text{ラクトン}$ 及び他の不純物を含有する由生物がつくられる。

粗生成物をくり返しクロマトグラフィと結晶化によつて精製すると、実験例 4 の手順によつてつくれる材料と同じ $\text{POA}_2 1,15-\text{ラクトン}$ を副生成物として生ずる。

実験例 6 17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha} 1,15-\text{ラクトン}$

塩化メチレン 20 ml の 17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 776 mg と 1-フランホロニックアシド 225 mg の浴液を加熱溶解させた。15 分後、塩化メチレンを徐々に除去した。全量か元の量の約半分まで減じた時に、新たな塩化メチレンを加えた。約 90 分後、塩化メチレンの全部を真空中で除去すると、由生ノエヌタグランシンの環式ホロノートを生じた。

のクロマトグラフィによつて精製する。TLC IC について生成物を含有したフラクションと一緒にすると、精製 17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{PGF}_{2\alpha} 1,15-\text{ラクトン}$ を生ずる、ラクトンはすり研ぐと結晶化し、酢酸エチル/ヘキサンから 2 回の再結晶後、融点 116 ~ 117 を示した。

赤外線スペクトルは 3460, 3400 cm^{-1} , 3020, 1705, 1650, 1605, 1495, 1325, 1300, 1265, 1150, 1100, 1040, 1020, 1000, 970 及び 700 cm^{-1} にピークを示した。質量スペクトルは m/e 370 ($M+18$), 352, 334, 308, 298, 261, 243, 225 に破片を示した。 $(M+)$ のピークは明らかでなかつた。)

分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$ 計算値 : C, 74.56 ; H, 8.16
測定値 : C, 74.27 ; H, 7.97

実験例 7 17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{POB}_2 1,15-\text{ラクトン}$

無水の酸素を含まないキシリレン 10 ml 中の 17-フェニル-18,19,20-トリノル- POB_2 735 mg, 2,2'-ジビリジルジサルファイド 628 mg 及びトリフェニルホスファイン 748 mg の浴液を 25°で窒素の雰囲気

特開 57-163444

無水の酸素を含まないキシリレン 5 ml 中に環式ホロノートを溶解し、2 グラムビリジルジサルファイド 660 mg とトリフェニルホスファイン 786 mg で処理した。当てで 4 時間後、反応混合物を、無水の酸素を含まないキシリレン 500 ml で希釈し、18 時間加熱還流させた。キシリレンを真空中で蒸去すると、粗生成物を生じた。30% 過酸化水素水溶液 1 ml (H, 6 ミリセル) を含有するテトラヒドロフラン 50 ml 中に粗生成物を取り、当てで 10 ml 中の重炭酸ナトリウム 1,68 g の浴液で処理した。この混合物を 30 分間よくかきませ、次に放逐下に濾過すると残渣を生した。粗生成物を酢酸/酢酸エチル中で取上げ、酢酸エチルで完全に抽出した。一概にした抽出液を重炭酸ナトリウム水溶液、水、重炭酸ナトリウム上で洗浄して濾過すると、粗製 17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{POB}_2 1,15-\text{ラクトン}$ の残渣を生じた。

粗製ラクトンを 酢酸エチルと共に詰め浴槽 (20 ml フラクション) させる中性シリカ 400 g 上

中で 2 時間かきませた。次に混合物を無水の酸素を含まないキシリレン 400 ml で希釈し、直流水に 2.5 時間加熱し、真空中に 30°で蒸発させると残渣を生ずる。80% エーテル/ヘキサンと共に詰め浴槽 (8 ml フラクション) させる中性シリカ 100 g 上のクロマトグラフィに残渣をかけた。TLC IC によつて有質な生成物を含有するフラクションと一緒にすると、精製 17-フェニル-18,19,20-トリノル- $\text{POB}_2 1,15-\text{ラクトン}$ を生じた。エーテル/ヘキサンから 2 回再結晶させると、純生成物を生した。融点 81 ~ 83°。赤外線スペクトルは 3440, 3000, 1725, 1605, 1500, 1330, 1240, 1160, 1145, 1085, 1045, 975, 745, 725, 及び 700 cm^{-1} にピークを示した。質量スペクトルは、 m/e 368 ($M+18$), 350, 332, 297, 296, 277, 264, 259, 241 に破片を示した ($M+$ は明らかでない)。

実験例 8 16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル- $\text{PGF}_{2\alpha} 1,15-\text{ラクトン}$

実験例 1 の手順に従うが、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の代わりに 16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ を

使用して、16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,15-ラクトンの粗生成物が粘性の黄色い油としてつくられた。

粗生成物を50%酢酸エチル/ヘキサン中に詰め、50%酢酸エチル/ヘキサンで浴離される中性シリカ上のクロマトグラフィによつて精製した。TLCで判断されるとおりに粗生成物を含有するフラクションを一端にすると、粘性16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノル- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,15-ラクトンを生じた。こうして得られるラクトンを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶せると、純生成物を生じた。融点185~186°。トリメチルシリル誘導体の質量スペクトルはM+ 516.2738 ($\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_8$) の理論値516.2727にピークを、またm/e 501, 426, 423, 409, 400, 333, 307, 217, 及び181に破片を示した。

実験例9 $\text{PGF}_{1\alpha}$ 1,15-ラクトン及び15-エビ- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 1,15-ラクトン

実験例1の手順に従うが、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の代わりに

ラクトンに、エーテルですり碎くと結晶化し、再結晶(酢酸エチル/ヘキサン)させると純粋な試料を生じた。融点105~106°。赤外線スペクトルはν最大 3520, 3480, 3380, 1710, 1300, 1290, 1265, 1250, 1235, 1160, 1110, 1075, 1055, 1000及び965 cm^{-1} ICピークを示した。NMRスペクトルは6.0~5.75(ビニル、マルチプレット、2H)及び5.60~5.00(C=15H、マルチプレット、1H), 4.25~3.80(CHOH、マルチフレット、2H)及び3.08 ppm(OH、シングレット、冷却後ダウントライルドへ移る)ICピーク($\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$)を示した。質量スペクトルは338(M+)、320, 302, 266, 249, 231に破片を示した。

分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_6$ ST算値: C, 70.97; H, 10.13
測定値: C, 70.56; H, 10.25

メタノール3ml中の15-エビ- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 1,15-ラクトン100mgを3N水酸化カリウム溶液3mlより25℃で2時間室温下でけん化し、続いて酸性化、抽出、及び蒸発乾固せると、ほぼ定量的な収量で確実な試料と同じ粘性15-エビ- $\text{PGF}_{1\alpha}$ を生じた。

参考文献 (15)
 $\text{PGF}_{1\alpha}$ を使用して、 $\text{PGF}_{1\alpha}$ 1,15-ラクトンを含有する粗生成物が粘性の黄色い油として得られた。

粗生成物を、50%酢酸エチル/ヘキサンと共に詰め浴離する中性シリカ700g上のクロマトグラフィによつて精製した。浴離液の始めの2mlを捨ててから、100mlフラクションを集めた。

カラムから最初に浴離(フラクション14~19)された、TLCで均質かつた少量生成物を一緒にICすると、15-エビ- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 1,15-ラクトン[(15R)- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,15-ラクトン]を生じた。赤外線スペクトルは3450, 1730, 1585, 1250, 1100, 970及び735 cm^{-1} ICピークを示した。NMRスペクトルは、5.85~5.05(ビニル及びC=15、マルチプレット、3H)、4.25~3.85(CHOH、マルチプレット、2H)及び3.30 ppm(シングレット、試料を冷却するとダウンフレットへ移る、OH, 2H)ICピーク($\delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$)を示した。

次にカラムから浴離(フラクション21~28)された粗生成物を一端にすると、精製された $\text{PGF}_{1\alpha}$ 1,15-ラクトンを生じた。精製された $\text{PGF}_{1\alpha}$ 1,15-

じた。

実験例10 PGE_1 1,15-ラクトン

実験例2の手順に従うが、 PGE_2 の代わりに PGE_1 を使用して、中性シリカ上のクロマトグラフィ後、精製 PGE_1 1,15-ラクトンがつくられ、これを放置すると結晶化した。エーテル/ヘキサンから再結晶すると融点89~90°の純粋 PGE_1 1,15-ラクトンを生じた。

実験例11 $\text{PGF}_{1\alpha}$ 1,15-ラクトンから PGE_1 1,15-ラクトン

実験例3の手順に従うが、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1,15-ラクトンの代わりに $\text{PGF}_{1\alpha}$ 1,15-ラクトンを使用して、 PGE_1 1,15-ラクトンを含有する粗生成物がつくられる。50%酢酸エチル/ヘキサン中に詰められ40%酢酸エチル/ヘキサンで浴離される中性シリカ上の粗製 PGE_1 1,15-ラクトンのクロマトグラフィにより、精製 PGE_1 1,15-ラクトンを生じ、これをエーテル/ヘキサンから再結晶せると、実験例10の手順によつてつくられるものと同じ融点87~88°の精製 PGE_1 1,15-ラクトンを生じた。

赤外線スペクトルは 3390, 3320 cm⁻¹, 1745, 1720, 1335, 1255, 1235, 1195, 1180, 1160, 1100, 1075 及び 960 cm⁻¹ IC ピークを示した。NMR スペクトルは 6.1 ~ 5.85 (ビニル、マルチプレット、2 H) , 5.45 ~ 5.05 (C = 15 H , マルチプレット、1 H) 及び 4.40 ~ 3.85 ppm (C = 11 H , マルチフレット、1 H) (IC ピーク ($\delta_{TMS}^{CDCl_3}$) を示した。トリメチルシリルエーテルの質量スペクトルは m/e 408, 2694 ($C_{23}H_{40}S_1O_4$ の理論値 = 408.2696) ならびに m/e 393, 390, 380, 375, 365, 364, 318, 264, 150, 及び 99 IC ピークを示した。

分析 $C_{23}H_{40}O_4$ 實測値 : C, 71.39 ; H, 9.59
側定値 : C, 71.02 ; H, 9.36

実施例 12 13,14 - ジデヒドロ - 8 β , 9 β , 11 β , 12 α - PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトン及び 13,14 - ジデヒドロ PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトン
実施例 1 の手順に従うが、PGF $_{2\alpha}$ の代わりに 13,14 - ジデヒドロ - 8 β , 9 β , 11 β , 12 α - PGF $_{2\alpha}$ レシント - 13 - デヒドロ - 15 - エビープロスタグランシン F $_{2\alpha}$ (ジエイ・フリード (J. Fried) 及

実施例 1 の手順に従うが、PGF $_{2\alpha}$ の代わり IC 13,14 - ジデヒドロ - PGF $_{2\alpha}$ を使用して 13,14 - ジデヒドロ - PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトンがつくられる。

実施例 15 (15 S) - 15 - メチル PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトン
実施例 1 の手順に従うが、PGF $_{2\alpha}$ の代わりに (15 S) - 15 - メチル - PGF $_{2\alpha}$ を使用し、また還流キシレン中の反応時間を 24 時間から 48 時間へ延長して、粗製 (15 S) - 15 - メチル PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトンがつくられる。粗製ラクトンをくり返されるクロマトグラフィにより、更に所望により TLC 精製によつて精製すると、本質的に純粋な形で (15 S) - 15 - メチル - PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトンを供収集で生する。

実施例 16 16,16 - ジメチル PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトン
実施例 15 の手順に従うか、(15 S) - 15 - メチル PGF $_{2\alpha}$ の代わり IC 16,16 - ジメチル PGF $_{2\alpha}$ を使用して、16,16 - ジメチル PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトンがつくられる。

特許 WO 52-1034 (6)

ビシー・エイチ・リン (C.H. Lin), J. Med. Chem. 16 卷 429 頁 (1973 年) の化合物 2) としても知られる] 及び 13,14 - ジデヒドロ PGF $_{2\alpha}$ を使用して、それそれ 13,14 - ジデヒドロ - 8 β , 9 β , 11 β , 12 α - PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトン及び 13,14 - ジデヒドロ - PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトンがつくられる。

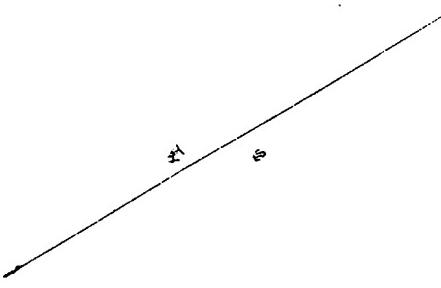
実施例 13 13,14 - ジデヒドロ - 8 β , 11 β , 12 α - PGE $_2$ 1,15 - ラクトン及び 13,14 - ジデヒドロ - PGE $_2$ 1,15 - ラクトン

実施例 2 の手順に従うが、PGE $_2$ の代わりに 13,14 - ジデヒドロ - 8 β , 11 β , 12 α - PGE $_2$ [ニント - 13 - デヒドロ - 15 - エビ - PGE $_2$ (ジエイ・フリード 及び ビー・エイナ・リン、J. Med. Chem. 16 卷 429 頁 (1973 年) の 2 ョから) としても知られる] 及び 13,14 - ジデヒドロ PGE $_2$ を使用して、それそれ 13,14 - ジデヒドロ - 8 β , 11 β , 12 α - PGE $_2$ 1,15 - ラクトン及び 13,14 - ジデヒドロ PGE $_2$ 1,15 - ラクトンがつくられる。

実施例 14 13,14 - ジヒドロ PGF $_{2\alpha}$ 1,15 - ラクトン

実施例 17

実施例 8 の手順に従うが、16 - フエノキシ - 17, 18, 19, 20 - テトラノル PGF $_{2\alpha}$ の代わり IC 16 - m - トリフルオロメチルフエノキシ - 17, 18, 19, 20 - テトラノル PGF $_{2\alpha}$, 16 - m - クロロフエノキシ - 17, 18, 19, 20 - テトラノル PGF $_{2\alpha}$ 及び 16 - ロ - フルオロフエノキシ - 17, 18, 19, 20 - テトラノル PGF $_{2\alpha}$ を使用して、対応する 1,15 - ラクトン類が得られる。



実施例18

実施例2の手順に従うが、 PGE_2 の代わりに(16S)16-メチル-、(16R)16-メチル-及び16-メチレン PGE_2 を使用して、それぞれ、対応する(16S)16-メチル-、(16R)16-メチル-及び16-メチレン PGE_2 、1,15-ラクトン類がつくられる。

実施例19 16,16-ジメチル PGE_2 、1,15-ラクトン

実施例3の手順に従うが、 $\text{PGF}_{\alpha\alpha}$ 1,15-ラクトンの代わりに16,16-ジメチル $\text{PGF}_{\alpha\alpha}$ 1,15-ラクトンを使用して、16,16-ジメチル PGE_2 、1,15-ラクトンがつくられる。

実施例20 (15S)15-メチル PGE_2 、1,15-ラクトン

実施例3の手順に従うが、 $\text{POF}_{\alpha\alpha}$ 1,15-ラクトンの代わりに(15S)15-メチル $\text{POF}_{\alpha\alpha}$ 1,15-ラクトンを使用して、(15S)15-メチル PGE_2 、1,15-ラクトンがつくられる。

実施例21 11-デオキシ PGE_2 、1,15-ラクトン

実施例2の手順に従うが、 PGE_2 の代わりに11-

特開2000-103437
デオキシ PGE_2 を使用して、11-デオキシ PGE_2 、1,15-ラクトンがつくられる。

同様に PGE_2 の代わりに11-デオキシ PGE_2 を使用して、 PGE_2 、1,15-ラクトンがつくられる。

実施例22 (15S)11-デオキシ-15-メチル PGE_2 、1,15-ラクトン及び11-デオキシ-16,16-ジメチル PGE_2 、1,15-ラクトン

実施例2の手順に従うが、 PGE_2 の代わりに(15S)11-デオキシ-15-メチル PGE_2 及び11-デオキシ-16,16-ジメチル PGE_2 を使用し、またキシレン中における還流時間を2時間から48時間へ延長して、対応する1,15-ラクトン類がつくられる。粗製ラクトン類をくり返しのクロマトグラフィによつて、更に所望によりTLC精製法によつて精製すると、それぞれ11-デオキシ-15-メチル PGE_2 、1,15-ラクトン及び11-デオキシ-16,16-ジメチル PGE_2 、1,15-ラクトンを本質的に純粋な形で低収量で生ずる。

実施例23 11-デオキシ $\text{PGF}_{\alpha\alpha}$ 1,15-ラクトン

メタノール50mL中の11-デオキシ PGE_2 、1,15-ラクトン0.5gの溶液を、0℃で2毎に50mLずつ添加されるナトリウムボロハイドライド500mgで処理する。重碳酸ナトリウム水溶液(1M)を、混合物が酸性になるまで加え、生成物を酢酸エチルでの抽出によつて単離する。抽出液を洗い、乾燥して濃縮すると、11-デオキシ $\text{PGF}_{\alpha\alpha}$ 1,15-ラクトンを含有する残留物を生ずる。

1当酢酸エチル/ヘキサンから高めていき40%までの酢酸エチル/ヘキサンを使用して、残留物を乾燥されたシリカ上のクロマトグラフィによつて精製する。TLC及び既知11-デオキシ $\text{PGF}_{\alpha\alpha}$ へのけん化で判断されるとおりに均質生成物を含有するフラクションを一括にすると、本質的に純粋な形の11-デオキシ $\text{PGF}_{\alpha\alpha}$ 1,15-ラクトンを生ずる。

同様に11-デオキシ PGE_2 、1,15-ラクトンの代わりに(15S)11-デオキシ-15-メチル $\text{PGF}_{\alpha\alpha}$ 1,15-ラクトン、11-デオキシ-16,16-ジメチル PGE_2 、1,15-ラクトン、 PGE_2 、1,15-ラクトン、

(15S)15-メチル PGE_2 、1,15-ラクトン、16,16-ジメチル PGE_2 、1,15-ラクトン及び PGE_2 、1,15-ラクトンを使用して、それぞれ(15S)11-デオキシ-15-メチル $\text{PGF}_{\alpha\alpha}$ 、11-デオキシ-16,16-ジメチル- $\text{PGF}_{\alpha\alpha}$ 、 $\text{PGF}_{\alpha\alpha}$ 、(15S)15-メチル PGE_2 及び PGE_2 の1,15-ラクトン類がつくられる。

実施例24 POD_2 1,15-ラクトン

(A) 無水ジメチルホルムアミド3mL中の $\text{POF}_{\alpha\alpha}$ 1,15-ラクトン1.0gの溶液に0℃でかきませながら、ジメチルホルムアミド3mL中の1-ブチルジメチルシリルクロライド474mg及びイミダゾール428mgの溶液を加える。混合物を室温下に0℃で1時間かきませ。次に冷水中に注ぎ、ヘキサンで抽出した。抽出液を水、重碳酸ナトリウム含希水溶液、水、重碳酸ナトリウム及び塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮すると、 POD_2 1,15-ラクトン11-1-ブチルジメチルシリルエーテルを含有する残留物を生じた。

5%酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ、20%酢酸エチル/ヘキサンで溶離(12mLフラクション)

ン)される中性シリカ140タ上のクロマトグラフィによつて、残渣物を精製した。TLCによつて均質だつたフラクション(フラクション44~56)を一端にすると、 $\text{PGF}_{2\alpha} 1,15-\text{ラクトン} 11-\text{テープチルジメチルシリルエーテル}$ を生じた。赤外線スペクトルは3500, 1730, 1460, 1240, 1125, 1110, 1040, 1005, 975, 880, 854, 840, 及び 780cm^{-1} にピークを示した。NMRスペクトルは5.90~4.95(ビニル及びC-15H、マルチプレット、5H), 4.25~3.75(CHO、マルチプレット、2H), 3.70(OH、広域シングレットで冷却するとダウンフィールドに移る、1H), 0.85(tBu、シングレット、9H)及び0 ppm(SiCH₃、シングレット、6H)にピーク(δ_{TMS})を示した。

(B) 無水塩化メチレン5ml中の $\text{PGF}_{2\alpha} 1,15-\text{ラクトン} 11-\text{テープチルジメチルシリルエーテル} 1.05\text{g}$ を新しく蒸留されたジヒドロビラン5ml及びビリジン塩酸塩50mgの溶液を室温下に25で18時間かきませた。反応混合物を水/氷/ナトリウム/水の中に注ぎ、ヘキサンで完全に抽出した。抽出

液を塩水で洗い、塩酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮すると残留物を生じる。

残留物を、5%酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ10%酢酸エチル/ヘキサンで逆離(12mlフラクション)される中性シリカ140タ上のクロマトグラフィによつて精製した。TLCによつて均質であつたフラクション(フラクション34~48)を一端にすると、残渣を $\text{PGF}_{2\alpha} 1,15-\text{ラクトン} 9-\text{テトラヒドロビラニルエーテル} 11-\text{テープチルジメチルシリルエーテル}$ を生じた。赤外線吸収値は1740, 1460, 1350, 1240, 1140, 1120, 1040, 1020, 990, 975, 880, 840, 及び 780cm^{-1} 。NMRスペクトルのピーク(δ_{TMS})は5.95~5.0(ビニル及びC-15、マルチプレット、5H), 4.75~4.50(THPの-O-CH₂-O、マルチプレット、1H), 4.30~3.25(C-9, C-11のCHO及びTHP、マルチプレット、4H), 0.88(tBu、シングレット、9H)及び0 ppm(SiCH₃、シングレット、6H)。

(C) 無水テトラヒドロフラン5ml中の $\text{PGF}_{2\alpha} 1,15-\text{ラクトン} 9-\text{テトラヒドロビラニルエーテル}$

$11-\text{テープチルジメチルシリルエーテル} 1.17\text{mmol}$ を蒸留塔に、25で塩水下にてトラヒドロフラン中の0.3M希釈アトラゾチルアンセニウム浴液22mlを一滴毎に加えた。反応混合物を25で30分かきませ、次に氷/水/氷/塩酸塩ナトリウム/ヘキサンの混合液中に注ぎ、ヘキサンで完全に抽出した。抽出液を塩水で洗い、塩酸ナトリウム上で乾燥し、乾燥させると、 $\text{PGF}_{2\alpha} 1,15-\text{ラクトン} 9-\text{テトラヒドロビラニルエーテル}$ 残留物を生じた。残留物はTLC(3%酢酸エチル/ヘキサン)によつて本質的に純粋である所に見え、それ以上の精製をせずに直ちに酸化させた。しかし、特異化のため、こうして得られる残留物の75%試料を、10%酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ、同じ浴液100mlについて20%酢酸エチル/ヘキサンで溶離される中性シリカ15タのカラム上のクロマトグラフィにかけた。

こうして得られた粗物を $\text{PGF}_{2\alpha} 1,15-\text{ラクトン} 9-\text{テトラヒドロビラニルエーテル}$ は、赤外線のピークを3500, 1730, 1440, 1340, 1240, 1200,

1160, 1140, 1120, 1080, 1040, 1020, 990, 970, 920, 870, 815, 及び 735cm^{-1} に示した。またNMRのピーク(δ_{TMS})を6.0~5.0(ビニル及びC-15、マルチプレット、5H), 5.75~5.50(THPのO-CH₂-O、マルチプレット、1H), 4.35~3.30(C-9, C-11のCHO及びTHP、マルチプレット、4H)及び2.35 ppm(OH、シングレット)が冷却すると溶解になりダウンフィールドに移る、1H)に示した。

(D) $\text{PGF}_{2\alpha} 1,15-\text{ラクトン} 9-\text{テトラヒドロビラニルエーテル}$ の残留物920mgを試験管のアセトン30mlに溶解し、-20と-30の間に冷却し、ジョンソンズ試薬(J.Org.Chem. 21巻 1547頁(1956年))0.8mlで滴加逐次した。 -25 ± 5 で75分後、イソブロピルアルコール0.5mlを加えた。 -25 で更に10分後、混合物を水400mlで希釈し、4:1ヘキサン:酢酸エチルで完全に抽出した。抽出液を水、氷酸ナトリウムの氷合水浴液、水、氷酸ナトリウム水浴液及び塩水で洗い、塩酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮すると、残留物を生じた。

特開昭32-193419

一端にした抽出液を實炭酸ナトリウム水溶液と塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥して蒸発すると、 $\text{PGD}_1, 1, 15$ -ラクtonを含有する残留物を生じた。

エーテル/ヘキサン混合物ですり研ぐと残留物が結晶化し、これをエーテル/ヘキサンから注意深く再结晶によつて精製すると、純粋な $\text{PGD}_1, 1, 15$ -ラクtonを生じた。融点93~94°C。

実施例25 プロスタグラランジン B, 1, 15-ラクトン

$\text{PGB}_1, 0.334\text{g}$ 、乾燥塩基でバージさせたキシレン5ml、トリフエニルホスファイン0.393g及び2, 2'-ジビリジルジサルソアイド0.330gの過酸化加熱によつてつくられる溶液を室温で密閉下に6時間かきませた。次に混合物を乾燥塩基でバージさせたキシレン250mlで希釈し、遠流下に16時間加熱し、真空中で40°Cの浴槽で蒸発すると、残留物を生じた。残留物を、乾式充填シリカゲル100gのカラムとエーテル20mlでクロマトグラフィによつて精製した。カラムをヘキサン中の60%

残留物を、5%酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ、20%酢酸エチル/ヘキサンで溶離される中性シリカ140g上のクロマトグラフィによつて精製した。溶離液は始めの300mlを捨ててから、12mlフラクションを集めめた。TLCによつて均質生成物を含有するフラクション(フラクション21~35)を一緒にすると、純粋な $\text{PGD}_1, 1, 15$ -ラクton 9-テトラヒドロビラニルエーテルを生じた。赤外線ピークは1745, 1460, 1440, 1370, 1340, 1240, 1200, 1160, 1140, 1120, 1080, 1040, 1020, 995, 980, 920, 870, 815及び735cm⁻¹。NMRのピーク(δ_{CDCl_3})は5.90~5.0(ビニル及びC-15、マルチプレット、5H)及び4.80~3.40ppm(CHO、広域マルチプレット、4H)。

(B) テトラヒドロフラン33ml、水33ml、及び酢酸66ml中ににおける $\text{PGD}_1, 1, 15$ -ラクton 9-テトラヒドロビラニルエーテル700mgの混合物を40°Cで3時間かきませて加熱した。次に反応混合物を室温より低くIC冷却し、1:1塩水/水中に注ぎ、1:1酢酸エチル/ヘキサンで完全に抽出した。

エーテルでせき離し、20mlフラクションを集めめた。TLCで均質なフラクションを一緒にすると、純粋な $\text{PGD}_1, 1, 15$ -ラクtonを生じた。1:1エーテル/ヘキサンで溶離されるシリカゲルプレート上のRf値は0.37。

質量スペクトルは手がかりとなるイオンのピークをm/e 316, 2021(C₂₀H₂₀O₃の理論値316.2038), 298, 288, 269及び217に示した。

生成物のNMRスペクトルは手がかりとなる信号(δ_{CDCl_3})を約5.97~6.80(マルチプレット、共役-CH=CH-, 1, 5.07~5.70(マルチプレット、非共役-CH=CH-及びC-15H)及び2.83~3.12(マルチプレット、C-7CH₃)に示す。

実施例25 $\text{PGF}_{\alpha 1}, 1, 9$ -ラクトン

無水の塩基を含まないキシレン5ml中の $\text{PGF}_{\alpha 1}, 1, 15$ -ビス(α-エトキシエチルエーテル)496mgの溶液に、2, 2'-ジビリジルジサルソアイド330mgとトリフエニルホスファイン393mgを加えた。溶液を密閉の密閉下に25°Cで2.5時間かきませ。乾燥した塩基を含まないキシレン250mlで希釈し、

遠流下に18時間加熱した。30°Cで真空中にキシレンを除去すると残留物を生じ、これを實炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、ヘキサンで抽出した。一端にしたヘキサン層を塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発すると、 $\text{PGF}_{\alpha 1}, 1, 9$ -ラクトンビス(α-エトキシエチルエーテル)を含有する残留物を生じた。

残留物をテトラヒドロフラン40mlと水30ml中に溶解し、酢酸銅6gで処理し、密閉下に40°Cで2.5時間かきませた。テトラヒドロフランの組成などを被仕下に確認させ、漏出物を酢酸エチル及び硫酸ナトリウム水溶液で希釈した。生成物を酢酸エチルでの抽出によつて単離した。一端にした有機層を實炭酸ナトリウム水溶液及び塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発すると、粗製 $\text{PGF}_{\alpha 1}, 1, 9$ -ラクトンを生ずる。粗製ラクトンを、1:1酢酸エチル/ヘキサンと共に詰められ、純粋の酢酸エチルで溶離(7mlフラクション)される中性シリカ50g上のクロマトグラフィによつて精製した。生成物を含有するフラクション(27~28)

を一緒にすると、部分的に精製された生成物を生じ。TLC 分析はこれにまた、紫外線で見えるがツリルンでは見えない斑点で汚染されていた。部分的に精製された材料を 10% アセトン / 塩化メチレン中で詰められ次のように浴解（7% フラクション）されたシリカ 50g 上で再クロマトグラフィにかけた。

10% アセトン / 塩化メチレン	200 ml
20% アセトン / 塩化メチレン	1,500 ml
35% アセトン / 塩化メチレン	1,500 ml

TLC 分析によつて均質生成物を含有するフラクションを一緒にすると、純粋な PGF_α 1,9-ラクトンを生じた。これを放置しておくと結晶化し、酢酸エチル / ヘキサンから再結晶させた。融点 87.1 ~ 88.8° (44 ~ 45° で結晶型の変化)。

赤外線スペクトルはピークを 3460, 3000, 1730, 1705, 1335, 1285, 1230, 1210, 1180, 1150, 1085, 1065, 1025, 970, 及び 720 cm⁻¹ にピークを示した。質量スペクトルはピークを m/e 318 (M - 18), 300, 289, 274, 247, 229, 219, 192 に

で 2.5 時間かかりました。混合物をキシレン 150 ml で希釈し、遠堀下に 3 時間加熱した。TLC (40% EtOAc / ヘキサン) は、本質的に单一の属性のより小さい生成物を示した。キシレンを減圧下の減圧によつて除去すると残留物を生じ、これを氷 / 水 / 焦炭酸ナトリウム及び酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで完全に抽出した。酢酸ニチル抽出液を塩水で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して帰着すると、(15S)-15-メチル PGF_α 1,9-ラクトンの残留物を生じた。残留物を、10% アセトン / 塩化メチレンと共に詰められ 10% アセトン / 塩化メチレン 200 ml, 20% アセトン / 塩化メチレン 1,500 ml 及び 35% アセトン / 塩化メチレン 1,000 ml で浴解（5% フラクション）される中性シリカ 50g 上のクロマトグラフィによつて精製した。

TLC 検定で均質生成物を含むするフラクション（フラクション 135 ~ 229）と一緒にすると、純粋な (15S)-15-メチル - PGF_α 1,9-ラクトンを生じた。

生成物は赤外線ピークを 3400, 3000, 2960,

共通 TEP-1434 (20)
示した (M+ は検われない)。

この生成物の試料 2 号は、メタノール 0.5 ml 及び 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を使用して加水分解された。25°で 2 時間後、混合物を酸性化し、酢酸エチルで抽出する。乾燥後、抽出液を蒸留すると、約 2 ml を生じた。TLC にてよりこの生成物は 99% 以上の PGF_α からなっていた。通常のシリカプレート、すなわち硝酸銀で含浸させたプレートを使用して、次の条件で検出された AIX 及び 5 HOAc / 10 MeOH / 85 CHCl₃ にこり、他の異性体は全く検出できなかつた。

メタノール 0.5 ml と 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml 中で試料 2 号を加水分解すると、純粋の試料と同じ純粋な PGF_α を生じた。

実験例 27 (15S)-15-メチル - PGF_α 1,9-ラクトン

2,2'-ジビリジルジカルファイド 165 mg とトリエニルホスファイン 196 mg を含有する無水の、既製を含まないキンレン 2.5 ml 中における (15S)-15-メチル - PGF_α 184 mg の浴液を、室温下に 25°

2920, 2860, 1740, 1715, 1450, 1370, 1350, 1265, 1225, 1205, 1180, 1145, 1125, 1085, 1030, 970, 935, 905 及び 715 cm⁻¹ に示した。質量スペクトルはピークを m/e 350 (M+), 332 (M - 18), 314, 303, 288, 261, 243 に示した。

メタノール 1 ml と 3 N 水酸化カリウム水溶液 1 ml 中の (15S)-15-メチル PGF_α 1,9-ラクトン 2 mg 試料を室温で 2 時間けん化し、純いてジアゾメタンでエステル化せると、真正試料と同じの (15R)-15-メチル PGF_α メチルエステルで汚染されていない (15S)-15-メチル PGF_α メチルエステルを生じた。

同様であるが、(15S)-15-メチル PGF_α の代わりに (15R)-15-メチル PGF_α を使用して、(15R)-15-メチル PGF_α 1,9-ラクトンがつくられる。

実験例 28 (15S)-15-メチル - PGF_α 1,9-ラクトン

ビリジン 1 ml 中の (15S)-15-メチル PGF_α 368 mg の浴液を 0°で無水酢酸 0.2 ml で処理し、生

する溶液を0°で3時間、25°で1時間加熱させた。反応混合物を水6.18mlで希釈し、25°で18時間かきませた。次に混合液を水／塩水／酢酸エチル／重碳酸ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩水で洗い、重碳酸ナトリウム上で乾燥し、蒸餾すると、11-モノ及び9,11-ジアセテートを含有する残留物を生じた。残留物を更に先述したシリカ70g上でクロマトグラフィーにかけた。カラムを35%酢酸エチル／ヘキサン1000mlで溶離した(5mlフラクション)。

フラクション81～115は純粋な(15S)-15-メチル- PGF_{α} 9,11-ジアセテートを生じた。赤外線のピークは3450, 2600, 1745, 1725, 1370, 1240, 1040, 975cm⁻¹。NMRのピーク(δ_{TMS})は6.7(OH, シングレット)だが、冷却するとダウンフィールドへ移る、2H), 5.7～4.7(ビニル及びCHOAc, マルチプレット, 各々6H), 2.06及び2.00(OCOCH₃, 二つのシングレット, 各々3H)及び1.28ppm(CH₃, シングレット, 3H)。

上のクロマトグラムを更に65%酢酸エチル／ヘ

ム上で乾燥し、蒸発させると、粗製(15S)-15-メチル PGF_{α} 1,9-ラクトン11-アセテートを生じた。

残留物を、10%アセトン／塩化メチレン中で詰められかつ蒸餾(12mlフラクション)する中性シリカ50g上のクロマトグラフィによつて精製した。TLC分析によつて純粋な生成物を含有するフラクション(フラクション17～28)を一緒にすると、純粋な(15S)-15-メチル PGF_{α} 1,9-ラクトン11-アセテートを生じた。

1:1メタノール／水16ml中の(15S)-15-メチル- PGF_{α} 1,9-ラクトン11-アセテート80mgと重炭酸ナトリウム1gの混合物を40+2°で温湯下に48時間かきませた。TLC(65%酢酸エチル／ヘキサン)は、本質的に单一で僅少のより大きい斑点を示した。混合物を冷却し、塩水で希釈し、酢酸エチルで完全に抽出した。一緒にした抽出液を塩水で洗い、重碳酸ナトリウムで乾燥し、蒸餾すると、粗製(15S)-15-メチル PGF_{α} 1,9-ラクトンを生じた。粗生成物を、20%酢酸エチル／ヘキ

サンで溶離すると、純粋な(15S)-15-メチル- PGF_{α} 11-アセテートを生じた。赤外線のピークは3500, 3200, 2700, 1750, 1725, 1370, 1240, 1040, 975cm⁻¹。NMRのピーク(δ_{TMS})は5.65～5.10(ビニル、マルチプレット、4H), 5.28(OH, シングレット、3H)～冷却によりダウンフィールドへ移る), 5.1～4.65(CHOAc, マルチプレット、1H), 4.20(CHOH, 明白なトリプレット、J=4.5Hz, 1H), 2.00(OCOCH₃, シングレット、3H)及び1.26ppm(15-CH₃, シングレット、3H)。

乾燥した、塩素を含まないキシン3ml中の(15S)-15-メチル- PGF_{α} 11-アセテート120mg、トリフェニルホスファイン115mg及び2,2'-ジビリジルジサルファイド97mgの溶液を25°で塩素の雰囲気下に18時間かきませた。次に混合物をキシレン150mlで希釈し、温湯下に60分加熱した。キシレンを真空中で除去すると残留物を生じ、これをヘキサンと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。ヘキサン層を塩水で洗い、重碳酸ナトリウ

ムと共に詰められた中性シリカ15g上のクロマトグラフィによつて精製した。カラムを60%酢酸エチル／ヘキサンで溶離した(3mlフラクション)。

均質生成物を含有したフラクション(フラクション194～234)を一滴にすると、実施例27の手順でつくられる材料とその性状が同一の純粋な(15S)-15-メチル PGF_{α} 1,9-ラクトンを生じた。

実施例29 (15S)-15-メチル-17-フェニル-18,19,20-トリノル- PGF_{α} 1,9-ラクトン

ベンゼン10ml中の15-メチル-17-フェニル-18,19,20-トリノル- PGF_{α} 474mgの溶液を、トリフェニルホスファイン464mg及び2,2'-ジビリジルジサルファイド390mgで処理した。生ずる黄色溶液を25°で温湯下に2時間かきませ、次に無水の硫酸を含まないベンゼン250mlで希釈し、温湯下に24時間加熱する。ベンゼンを真空中で除去すると、残留物を生じ、これを10%アセトン／塩化メチレンと共に詰めた中性シリカ60g上でクロマト

グラフにかけ、10%アセトン／塩化メチレン300 mlに就いて20%アセトン／塩化メチレン1,000 mlで溶解する(フラクションは約7%の量)。

TLC分析によつて均質生成物を含有するフラクション(フラクション80~95)を一緒にすると、純粋な(15S)-2,2-ジフルオロ-15-メチル-17-フェニル-18,19,20-トリノル-PGF_α 1,9-ラクトンを生じた。赤外線のピークは3400, 3060, 2960, 2940, 2860, 1735, 1710, 1605, 1495, 1450, 1365, 1345, 1265, 1225, 1180, 1145, 1115, 1085, 1030, 975, 750, 720, 及び700cm⁻¹。NMRのピーク(δ _{TMS}^{CDCl₃})は7.27(フェニル、シングレット、5H), 5.8~5.1(ビニル及びC-9H、マルチプレット、5H), 4.30~3.75(CHOH、マルチプレット、1H)及び1.40 ppm(15-CH₃、シングレット、3H)及び質量スペクトルのピークはM⁺ 528.3112($C_{20}H_{28}Si_2O_4$ の計算値528.3091)、ならびにm/e 513, 438, 423, 333, 91。

実施例30 (15S)-2,2-ジフルオロ-15-メチル-PGF_α 1,9-ラクトン

ロマトグラフィICによつて精製した。

TLC分析によつて均質なつたフラクション(フラクション49~56)を一緒にすると、純粋な(15S)-2,2-ジフルオロ-15-メチル-PGF_α 1,9-ラクトンを生じた。NMRのピーク(δ _{TMS}^{CDCl₃})は5.90~5.10(ビニル及びC-9H、マルチプレット、5H), 4.10~3.65(CHOH、マルチプレット、1H)及び1.26 ppm(CH₃、シングレット、3H)。

質量スペクトルはトリメチルシリルエーテルICに対して分子量をm/e 530.3078($C_{20}H_{28}Si_2O_4F_2$ の理論値は530.3059)として確定した。

実施例31 PGD₂ 1,9-ラクトン

(A) 酸素を含まないベンゼン10 ml中のPGF_α 15-テトラヒドロピラニルエーテル1.7 g, トリフェニルホスファイン1.52 g及び2,2'-ジビリジルジカルファイド1.28 gの溶液を室温で一液かきませた。酸素を含まないベンゼン1.0 lで溶液を希釈し、室温下に23時間放置させ、室温まで冷却して真空下に曝露すると、PGF_α 1,9-ラクトン15-テトラヒドロピラニルエーテルを油として生ずる。

メタノール5 ml中の(15S)-2,2-ジフルオロ-15-メチル-PGF_αメタルニステル150 mgの0°Cの溶液を3 N水酸化カリウム水溶液4 mlで処理し、0°Cで遮光下に30分かきませた。以降溶液を電解4%カリウム冷希水溶液で酸性にし、酢酸エチルで完全に抽出した。抽出液を温水で洗い、塩酸ナトリウム上で乾燥し、蒸留すると、(15S)-2,2-ジフルオロ-15-メチル-PGF_αの残存物を生じた。

残留物を直ちに無水の酸素を含まないベンゼン10 mlで溶解し、トリフェニルホスファイン141 mg及び2,2'-ジビリジルジカルファイド118 mgで処理し、室温で24時間、TLC(AIX)分析によりビリジンチャールエステル形成の様子をラクトン化もすでに起きていることが示された時までかきませた。溶液を真空下に曝露すると、(15S)-2,2-ジフルオロ-15-メチル-PGF_α 1,9-ラクトンを含有する残存物を生じた。

残存物を、30%アセトン／塩化メチレンと共に組められ40%アセトン／塩化メチレンで溶解(約6%フラクション)される中性シリカ60 g上のタ

30%酢酸エチル／ヘキサンと共に結合された50%酢酸エチル／ヘキサンの浴液フラクション80本及び40%酢酸エチル／ヘキサンの浴液ソラクション70本に溶解されるシリカゲル450 gのカラム上のクロマトグラフィによつて油を精製した。

TLC分析で均質生成物を有するフラクション(フラクション100~150)を一緒にすると、精製されたPGF_α 1,9-ラクトン15-テトラヒドロピラニルエーテルを淡黄色の油として生じた。TLCで50%酢酸エチル／ヘキサンによりRf値0.26。赤外線スペクトルのピークは3500, 2980, 2910, 1750, 1580, 1530, 1450, 1420, 1360, 1345, 1320, 1260, 1230, 1200, 1180, 1120, 1080, 1020, 990, 970, 940, 905, 870, 及び815cm⁻¹。

(B) アセトン100 ml中のPGF_α 1,9-ラクトン15-テトラヒドロピラニルエーテル5.5 gの浴液を-30°Cに冷却した。次にショーンズ試薬(J.Org.Chem. 21巻 1547頁, 1956年)1.1当量(3.6 g)を加え、浴液を-30°Cで1時間保持した。イソブロパノール6 mlを加え、浴液を-30°Cで30分か

きませ。冰水 600 ml 中に生ぎ、1:2エーテル／ヘキサンで3回抽出出した。一括にした有機抽出液を塩水で3回洗い、 $MgSO_4$ 上で乾燥し、真空下に濃縮すると、PGD_{1,9}-ラクトン 15-テトラヒドロビラニルエーテルを含有する複雑物を生じた。

残浴液を、10%酢酸エチル／ヘキサンと共に詰められた5%酢酸エチル／ヘキサンで再抽出されるマリンクロツツCC-4シリカゲル 375 g のカラム上のクロマトグラフィによつて精製し、23 ml フラクションを採取した。TLC IC 上で均質なフラクション（フラクション 43～64）を一括にすると、PGD_{1,9}-ラクトン 15-テトラヒドロビラニルエーテルを無色の油として生じた。TLC で 1% HOAc を含有する5%酢酸エチル／ヘキサンによるRF値は 0.50。赤外線のピークは 2980, 2910, 1750, 1450, 1360, 1340, 1260, 1230, 1200, 1180, 1130, 1080, 1020, 990, 及び 870 cm^{-1} 。

(C) 1:3:6 の THF/ H_2O /HOAc 混液中の PGD_{1,9}-ラクトン 15-テトラヒドロビラニルエーテル 0.5 g の溶液を 40°C に 1 時間暖め、冷塩水 100

ml 中シリル誘導体の質量スペクトルは、406.2522 (TMS 誘導体 $C_{23}H_{38}SiO$) IC 対する計算値 = 406.2539 IC ピークを、また m/e 391 ($M+ - CH_3$), 388 ($M+ - H_2O$), 378 ($M+ - CO$), 373 ($M+ - (H_2O + CH_2)$) 及び 335 ($M+ - C_5H_11$) IC ピークを示した。

実施例 32 13,14-ジデヒドロ-8 β , 9 α , 11 β , 12 α -PGF_{2 α} 1,9-ラクトン及び 13,14-ジデヒドロ PGF_{2 α} 1,9-ラクトン

実施例 27 の手順に従うが、(15S) 15-メチル PGF_{2 α} の代わりに 13,14-ジデヒドロ-8 β , 9 β , 11 β , 12 α -PGF_{2 α} [エント-13-デヒドロ-15-エピ-ブロスタグラニジン F_{2 α} (ジェイ・フリード及びシーエイチ・リン、J. Med. Chem. 16 卷 429 頁 (1973 年) の化合物 2) としても知られる] 及び 13,14-ジデヒドロ PGF_{2 α} を使用して、それぞれ 13,14-ジデヒドロ-8 β , 9 α , 11 β , 12 α -PGF_{2 α} 1,9-ラクトン及び 13,14-ジデヒドロ PGF_{2 α} 1,9-ラクトンがつくられる。

時間 TIC-1034 (23) 中に注ぎ、1:1の酢酸エチル／ヘキサンで 3 回抽出した。一括にした抽出液を塩水、氷冷 $NaHCO_3$ 脱脂溶液で洗い、 Na_2SO_4 上で乾燥し、蒸留すると、PGD_{1,9}-ラクトンを含有する複雑物を抽出して生じた。

油を、20%酢酸エチル／ヘキサンと共に詰められた 40%酢酸エチル／ヘキサンで再抽出されるマリンクロツツ CC-4 シリカゲル 20 g 上のクロマトグラフィによつて精製し、2 ml フラクションを採取した。TLC 分析で均質なフラクション (フラクション 5～12) を一括にすると、純粋な PGD_{1,9}-ラクトンを生じた。TLC で 50%酢酸エチル／ヘキサンによる RF 値は 0.37。赤外線のピークは 3460, 3000, 2960, 2920, 2860, 1740, 1580, 1560, 1450, 1365, 1335, 1265, 1230, 1205, 1175, 1130, 1070, 1050, 1025, 970 及び 945 cm^{-1} 。NMR スペクトルは 5.40 (ビニル, C-9H, マルチプレット, 5H), 4.0 (C-15H, マルチプレット, 1H), 0.90 ppm (C-20 メチル, マルチプレット, 3H) IC ピーク (δ_{CDCl_3}) を明らかにした。トリメ

実施例 33 13,14-ジデヒドロ PGF_{2 α} 1,9-ラクトン

実施例 27 の手順に従うが、(15S) 15-メチル PGF_{2 α} の代わりに 13,14-ジデヒドロ PGF_{2 α} を使用して、13,14-ジデヒドロ PGF_{2 α} 1,9-ラクトンがつくられる。これは NMR スペクトルで 5.3 ppm (2H)を中心とするマルチプレットを示した。

実施例 34 11-デオキシ PGF_{2 α} 1,9-ラクトン

実施例 27 の手順に従うが、(15S) 15-メチル PGF_{2 α} の代わりに 11-デオキシ PGF_{2 α} を使用して、11-デオキシ PGF_{2 α} 1,9-ラクトンがつくられる。

金白

実施例35

同様に実施例27の手順で(15S)15-メチルPGF_αの代わりに

17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF_α
 17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF_α
 16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノルPGF_α
 16-m-トリフルオロメチルフェノキシ-17,18,
 19,20-テトラノルPGF_α
 16-m-クロロフェノキシ-17,18,19,20-テトラ
 ノルPGF_α
 16-o-フルオロフェノキシ-17,18,19,20-テト
 ラノルPGF_α
 (16S)16-メチルPGF_α
 (16R)16-メチルPGF_α
 16-メチレンPGF_α
 16,16-ジメチル-4,5-ジデヒドロPGF_α
 5-オキサ-PGF_α
 16,16-ジフルオロPGF_α等

を使用して以下のものがつくられる。

17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF_α 1.9 -

ラクトン

17-フェニル-18,19,20-トリノルPGF_α 1.9 -
 ラクトン
 16-フェノキシ-17,18,19,20-テトラノルPGF_α
 1.9-ラクトン
 16-エ-トリフルオロメチルフェノキシ-17,18,
 19,20-テトラノルPGF_α 1.9-ラクトン
 16-エ-クロロフェノキシ-17,18,19,20-テトラ
 ノルPGF_α 1.9-ラクトン
 16-エ-フルオロフェノキシ-17,18,19,20-テト
 ラノルPGF_α 1.9-ラクトン
 (16S)16-メチルPGF_α 1.9-ラクトン
 (16R)16-メチルPGF_α 1.9-ラクトン
 16-メチルPGF_α 1.9-ラクトン
 16,16-ジメチル-4,5-ジデヒドロPGF_α 1.9 -
 ラクトン
 5-オキサ-PGF_α 1.9-ラクトン
 16,16-ジフルオロPGF_α 1.9-ラクトン

実施例36 PGF_α 1.11-ラクトン

(A) PGF_α 9,15-ジアセテート経由

1. ピリジン 8 mL 中の PGD_α 0.5 g の溶液を 0°で無水酢酸 2 mL によって処理し、窒素下に 0°で 1.5 時間、及び 25°で 1.5 時間かきませた。TLC (1% 酢酸を併せた 70% 酢酸エチル / ヘキサン) は、单一のより極性の低い材料への約 85% の転化を示した。反応混合物を氷 / 水 / 常磁強度ナトリウム / 酢酸エチル中に注ぎ、酢酸エチルで完全に抽出した。抽出液を塩水で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、PGD_α 9,15-ジアセテートを含有する残留物まで溶解した。

残留物をメタノール 50 mL に溶解し、0°で 2 分毎に 50 mL ずつ添加されるナトリウムボロハイドライド 500 mL で処理した。常磁強度ナトリウム水溶液 (1M) を、混合物が酸性になるまで加え、酢酸エチルでの抽出によって生成物を単離した。抽出液を洗い、残留物まで蒸発させた。

30% 酢酸エチル / ヘキサンと共に詰められ次のとおりに単離される酸がいされたシリカ 70 g 上のクロマトグラフィによつて、残留物を精製した。

30% 酢酸エチル / ヘキサン 400 mL フラクション 1 ~ 22

40% 酢酸エチル / ヘキサン	500 mL	フラクション 23 ~ 47		
55%	#	500 mL	#	48 ~ 72
70%	#	500 mL	#	73 ~ 99
85%	#	500 mL	#	100 ~ 126

始めに溶離された (TLC で判断されるとおり) 均質な生成物のフラクション (フラクション 79 ~ 88) を一括にすると、純粋な PGF_α 9,15-ジアセテートを生じた。赤外線のピークは 3500, 2700, 1750, 1725, 1375, 1240, 1040, 1020, 970 cm⁻¹。NMR のピーク (δ _{TMS} ^{CDCl₃}) は 5.85 (OH, 広域シングレットで冷却によりダウンフィールドへ移る, 2 H), 5.70 ~ 5.00 (ビニル及び CHOAC, マルチプレット, 6 H), 4.20 ~ 3.75 (CHOH, マルチプレット, 1 H) 及び 2.03 ppm (OCOCH₃, シングレット, 6 H)。

メタノール 0.5 mL 及び 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL 中のこの材料 3 mg を 25°で 3 時間ケン化すると、酸性化及び抽出後、純粋な PGF_α を生じた。

後から溶離された (TLC で判断される) 均質生

成物のフラクション（フラクション 93～100）を一緒にすると、純粋な 11-エビ-PGF_{2α} 9,15-ジアセテートを生じ、これを上の条件下にけん化すると、純粋な 11-エビ-PGF_{2α} を生じた。

2. 酸触した、酸素を含まないキシレン 3 mL 中の PGF_{2α} 9,15-ジアセテート 90 mg、トリフエニルホスフィン 81 mg 及び 2,2'-ジピリジルジサルファイド 68 mg の溶液を 25°で密閉下に 5 時間かきませ、キシレン 100 mL で希釈し、還流下 IC 18 時間加熱した。溶媒を真空中で除去すると、残留物を生じた。

40 % エーテル / ヘキサンと共に詰められ、溶離（2 mL フラクション）される中性シリカ 15 g 上のクロマトグラフィによつて、残留物を精製した。均質かつたフラクション（フラクション 32～50）を一緒にすると、純粋な PGF_{2α} 1,11-ラクトン 9,15-ジアセテートを生じた。赤外線のピークは 3500 (w, C=O オーバートーン)、1750, 1450, 1370, 1240, 1140, 1100, 1050, 1020, 970 cm⁻¹。

3. 1 : 1 のメタノール / 水 2 mL 中の PGF_{2α} 1,11-ラクトン 9,15-ジアセテート 18 mg 及び重炭酸

ナトリウム 80 mg の浴液を 45 ± 5°で 55 時間かきませた。次に反応混合物を塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を塩水で洗い、酢酸ナトリウム上で乾燥し、残留物まで濃縮した。

残留物を、1 : 1 の酢酸エチル / ヘキサンと共に詰められ、純粋な酢酸エチルで溶離（1.5 mL フラクション）される中性シリカ 10 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。

フラクション 10 は容易に感知できる量の材料を含有したが、TLC によつて約 90 % の純度であり、これは精製された。フラクション 11～17 を一緒にすると、純粋な PGF_{2α} 1,11-ラクトン 8 mg を生じた。赤外線スペクトルのピークは 3400, 3000, 2920, 2850, 1730, 1710, 1450, 1355, 1335, 1270, 1225, 1185, 1145, 1100, 1085, 1005, 965, 及び 705 cm⁻¹。TLC による移動度は、

Rf 0.24 (20 アセトン / 80 塩化メチレン / 1.5 酢酸)

Rf 0.31 (75 酢酸エチル / 25 ヘキサン / 1.5 酢酸)

Rf 0.49 (AIX)

PGF_{2α} 1,11-ラクトンの小量試料（0.5 mg）を、メタノール 0.2 mL 及び 3 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.3 mL 中でけん化した。室温で 2 時間後、反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 5 系統の TLC で検査し、PGF_{2α} のみを含有することがわかつた。

(B) PGF_{2α} 9,15-ビス（トリフエニルシリルエーテル）誘導体

1a) 無水ビリジン 25 mL 中の PGD₂ 1 g の溶液を 0°でかきませ、一瞬に添加されるトリフエニルシリルクロライド 3 g で処理した。生ずる混合物を 25°で 6 時間室温下にかきませ、0°に冷却し、冷テトラヒドロフラン 100 mL 及び氷水 40 mL で希釈し、0°で更に 45 分かきませた。次に混合物を塩水中に注ぎ、1 N 重炭酸ナトリウム 325 mL で酸性にし、1 : 1 の酢酸エチル / ヘキサンで完全に抽出した。

一緒にした抽出液を塩水で洗い、酢酸ナトリウム上で乾燥し、真空下に濃縮すると残留物を生じた。残留物を、10 % 酢酸エチル / ヘキサンと共に詰

められ、10 % 酢酸エチル / ヘキサン 700 mL に続いて 20 % 酢酸エチル / ヘキサン 2,000 mL で溶離される酸性のされたシリカ 300 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。TLC で均質かつたフラクション（フラクション 45～67）を一緒にすると、純粋な PGD₂ 9,15-ビス（トリフエニルシリルエーテル）を生じた。赤外線のピークは 3300, 3100, 2700, 1750, 1720, 1600, 1490, 1430, 1370, 1240, 1115, 1040, 1000, 970, 740, 710, 及び 700 cm⁻¹。NMR のピーク (δ ppm) は 10.75 (CO₂H、広域シングレットで、冷却すると移動、1 H)、7.90～7.20 (フェニル、マルチプレット、30 H)、5.75～5.05 (ビニル、マルチフレット、4 H) 及び 4.75～4.15 ppm (CHOSi、マルチプレット、2 H)。

1b) その代わりに、無水ビリジン 5 mL 中の PGD₂ 200 mg 及びトリフエニルシリルクロライド 600 mg の混合物を 25°で 6 時間かきませた。次に混合物を 0°に冷却し、エーテル / 水 / 塩水 / H₂O / 2 N 重炭酸ナトリウムの急速にかきませられた混合物中に

TLC で均質なあとのフラクション (フラクション 83 ~ 97) を一緒にすると、上の手順 (1a) でつくられるものと IR 及び NMR で同一の、純粋な PGD_{9,15}-ビス (トリフエニルシリルエーテル) を生じた。

1c) テトラヒドロフラン 200 mL 中の PGD_{9,15}-ビス (トリフエニルシリルエーテル) トリフエニルシリルエステル 2.33 g の溶液に 0° で水 50 mL を一度にかきませながら加え、続いてビリジン塩酸塩 200 mg を含有する水 25 mL を添加した。0° で 2.5 時間後、混合物を塩水で希釈し、1 : 1 の酢酸エチル / ヘキサンで抽出した。抽出液を重碳酸ナトリウム冷希水溶液及び塩水で洗い、重碳酸ナトリウム上で乾燥し、蒸留すると残留物を生じた。

残留物を、10% 酢酸エチル / ヘキサンと共に詰められ、同じ溶解 700 mL 及び 20% 酢酸エチル / ヘキサン 200 mL で溶解されるシリカ 300 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。TLC で均質なフラクション (フラクション 41 ~ 64) を一緒にすると、上の手順 1a の生成物と IR 及び NMR によつて同一の、純粋な PGD_{9,15}-ビス (トリフエニルシリ

注いだ。エーテルで完全に抽出してから、有機層を塩水で洗い、重碳酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去すると、残留物として生成物を生じた。残留物を粗雑シリカ 130 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。カラムを 10% 酢酸エチル / ヘキサン 1000 mL (フラクション 1 ~ 70) にて 20% 酢酸エチル / ヘキサン 1000 mL (フラクション 71 ~ 130) で精製した。

展開溶媒でやめ泡らせたブレート上にスポットしてから、TLC で均質なつた始めに溶解されたフラクション (フラクション 32 ~ 34) を一緒にすると、PGD_{9,15}-ビス (トリフエニルシリルエーテル) トリフエニルシリルエステルを生じた。赤外線スペクトルのピークは 3100, 3060, 1750, 1600, 1430, 1370, 1240, 1160, 1120, 1045, 1000, 970, 745, 712, 及び 700 cm⁻¹ 。NMR のピーク (δ CDCl₃¹⁵ TMS) は 8.0 ~ 7.1 (フェニル、マルチプレット、45 H), 5.80 ~ 5.10 (ビニル、マルチプレット、4 H), 4.75 ~ 4.15 (CHOSi, マルチプレット、2 H) 。

ルエーテル) を生じた。

2. メタノール 250 mL 中の PGD_{9,15}-ビス (トリフエニルシリルエーテル) 4.10 g の溶液に、0° でかきませながらナトリウムボロハイドライド 3 g を 15 分にわたつて 100 mL ずつ添加した。0° で更に 15 分後、反応混合物を氷 / 水 / 重碳酸ナトリウム希溶液 / 1 : 1 の酢酸エチル : ヘキサンの厳しくかきませた混合物中へ注意深く注いだ。一相分離後、水相を 1 : 1 の酢酸エチル : ヘキサンで更に 2 回抽出した。一回にした有機層を塩水で洗い、重碳酸ナトリウム上で乾燥し真空中で蒸留すると残留物を生じた。

残留物を、10% 酢酸エチル / ヘキサンと共に詰められかきませたシリカ 450 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。粗雑の始めの 800 mL を捨て、次に 19 mL フラクションを集めた。TLC により均質なフラクション (フラクション 40 ~ 75) を一緒にすると、PGF_{9,15}-ビス (トリフエニルシリルエーテル) を生じた。

上の材料の正体を確かめ同定するため、2 mL の量をテトラヒドロフラン 6 mL 、水 3 mL 、及び 85% 硝酸 1 mL の混合物中で、45° で 2 時間かきませた。次に混合物を塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。硝酸を含浸させたブレート上の抽出液の TLC 分析は、PGF_{9,15} のみで、11 β - エピマーがないことを示し、こうしてボロハイドライド源元生成物に対して C₁₁ での帰属立体化学を確認した。

3. 乾燥した、酸素を含まないキシレン 40 mL 中における PGF_{9,15}-ビス (トリフエニルシリルエーテル) 2.90 g, 2,2'-ジビリジルジサルファイド 1.10 g 及びトリフエニルホスファイン 1.31 g の溶液を 25° で窒素下に 10 時間かきませた。次に混合物をキシレン 800 mL で希釈し、過濾下に 24 時間加熱した。キシレンを真空中で 30 ~ 35° で除去すると、暗赤色の残留物を生じた。

残留物を、ベンゼンと共に詰められ溶解される中性シリカ 450 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。溶解液の始めの 200 mL を捨て、TLC によつて均質な

フラクション（フラクション30～48）を一緒にすると、純粋な PGF_{2α} 1,11-ラクトン 9,15-ビス（トリフェニルシリルエーテル）を生じた。赤外線吸収帶は 3100, 3050, 1730, 1590, 1480, 1440, 1420, 1325, 1260, 1220, 1180, 1140, 1110, 1000, 970, 905, 900, 875, 740, 710, 及び 700 cm⁻¹。

4. PGF_{2α} 1,11-ラクトン 9,15-ビス（トリフェニルシリルエーテル）2.20 g、テトラヒドロフラン 100 mL、水 20 mL、及び 85% 鹽酸 20 mL の混合物を 45°で 2 時間かき混ぜて加熱した。反応混合物を真空中で元の量の約半分まで蒸縮し、水を加え、生成物を 3 : 1 の酢酸エチル / ヘキサンでの抽出によつて単離した。一端にした抽出液を重炭酸ナトリウム水溶液と塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させると、残留物を生じた。

残留物を、25% 鹽酸エチル / ヘキサンと共に詰め、次のとおりに柱（14 mL フラクション）される中性シリカ 125 g 上のクロマトグラフィによつて精製した。

溶媒	化合物	Rf
70% 鹽酸エチル / 30% ヘキサン	PGF _{2α} 1,9-ラクトン	0.23
	PGF _{2α} 1,11-ラクトン	0.52
	PGF _{2α} 1,15-ラクトン	0.48

比較のため、ラクトン類の最も極性の高いラクトンの PGF_{2α} 1,9-ラクトン（R = 48.687）は PGE₂ メチルエステルとほぼ同じ TLC 移動度をもつている。

実施例 38 PGF_{1α} 1,11-ラクトン

実施例 36 A 及び B の手順に従うが、PGD₂ の代わりに PGD₁ を使用して、PGF_{1α} 1,11-ラクトンがつくられる。

実施例 39 (15S) 15-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトン

実施例 36 の手順に従うが、PGD₂ の代わりに (15S) 15-メチル PGD₂ (U.S. 3,878,239) を使用して、(15S) 15-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトンがつくられる。

同様に、実施例 36 の手順において PGD₂ の代わりに (15R) 15-メチル PGD₂、(16S) 16-メチル PGD₂

40% 鹽酸エチル / ヘキサン 800 mL (第一フラクション)

55 g " 800 mL
70 g " 1000 mL

TLC IC よりて均質化したフラクションを一緒にすると、実施例 36 A の手順によつてつくられる生成物と同じ赤外線スペクトルをもつ純粋な PGF_{2α} 1,11-ラクトンを生じた。

実施例 37 PGF_{2α} 1,9-ラクトン、PGF_{2α} 1,11-ラクトン、及び PGF_{2α} 1,15-ラクトンの TLC 行動。

PGF_{2α} の三つの異なるラクトン類の TLC 移動度を有機溶剤を範囲で比較するため、これらを一つかのが試験により同じフレート上で実験した。各フレート (2 × 8 インチ) を同じ溶媒で被覆化する前 IC 2 回続行で洗浄。

溶媒	化合物	Rf
20% アセトン / 油壇化メチレン	PGF _{2α} 1,9-ラクトン	0.25
	PGF _{2α} 1,11-ラクトン	0.54
	PGF _{2α} 1,15-ラクトン	0.45

及び (16R) 16-メチル PGD₂ を使用して、それぞれ (15R) 15-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトン、(16S) 16-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトン及び (16R) 16-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトンがつくられる。

実施例 40 PGE₁ 1,11-ラクトン

アセトン中の PGF_{2α} 1,11-ラクトンの溶液を実施例 3 の方法によつて対応する 15-モノトリメチルシリルエーテルへ転化する。クロマトグラフィによる精製後、PGF_{2α} 1,11-ラクトン 15-トリメチルシリルエーテルを実施例 3 の手順によつてコリソズ試薬で酸化させると、PGE₁ 1,11-ラクトン 15-トリメチルシリルエーテルを生成する。粗製材料をクロマトグラフィによつて精製し、実施例 3 の方法によつてホウ酸中で加水分解すると、粗製 PGE₁ 1,11-ラクトンを生ずる。注意深いクロマトグラフィ又は結晶化によつて、本質的に純粋な形の PGE₁ 1,11-ラクトンを生ずる。

実施例 41 PGE₁ 1,11-ラクトン

同様に、実施例 36 の手順において PGF_{2α} 1,11-ラクトンにかえると、PGE₁ 1,11-ラクトンがつく

特開昭52-1034 (28)

られる。

同様に PGF_{2α} 1,11-ラクトンの代わりに (15S) 15-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトン、(15R) 15-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトン、(16S) 16-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトン、及び (16R) 16-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトンを使用して、それぞれ (15S) 15-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトン、(15R) 15-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトン、(16S) 16-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトン、及び (16R) 16-メチル PGF_{2α} 1,11-ラクトンがつくられる。

実施例42 13,14-ジデヒドロ-8β,9β,11β,12α-PGF_{2α} 1,11-ラクトン

13,14-ジデヒドロ-8β,9β,11β,12α-PGF_{2α} [エント-13-テヒドロ-15-エピプロスタグランジン PGF_{2α}] (ジェイ・フリード及びシー・エイチ・リン、J.Med.Chem. 16巻 429頁 (1973年) の化合物2) としても知られている]の溶液を、フリード及びリンが化合物2のメチルエステルについて記載(前掲)しているとおりに、11,15-ビス(トリメチルシリルエーテル)及び対応するトリ

メチルシリルエステルの混合物に転化する。シリル混合物を無水酢酸及びビリジンで直接に3時間室温で、続いて水で処理すると、9-アセテートを生じ、次にシリル保護基を除くためジラスチックアンソードで処理し、生ずる粗製13,14-ジデヒドロ-8β,9β,11β,12α-PGF_{2α} 9-モノアセテートをエーテル中へ抽出する。抽出液を洗い、乾燥して残留物まで蒸発させる。残留物を中性シリカ上のクロマトグラフィによつて精製し、TLC分析によつて本質的に均質なフラクションを一報にする。

こうして得られる粗製された9-モノアセテートを0°でDMF中のターブチルジメチルシリルクロライド及びイミダゾールで15分処理すると、対応する9-モノアセテート15-モノ-ターブチルジメチルシリルエーテル)を含有する混合物を生じ、これをくり返しクロマトグラフィによつて精製後、実施例36A-2の手順でPGF_{2α} 9,15-ジアセテートの代わりに使用すると、粗製13,14-ジデヒドロ-8β,9β,11β,12α-PGF_{2α} 1,11-ラクトン9-アセテート15-ターブチルジメチルシリルエーテ

ルを生ずる。こうしてつくられる粗生成物を精製せずに、15-シリル基を除くために実施例24-Cの、及び選択的に9-アセテートを除くために実施例36A-3の手順によつて、次々に処理する。こうしてつくられる粗生成物を中性シリカ上のクロマトグラフィの繰返しによつて精製すると、本質的に純粋な13,14-ジデヒドロ-8β,9β,11β,12α-PGF_{2α} 1,11-ラクトンを生ずる。

実施例43 13,14-ジヒドロ PGF_{2α} 1,11-ラクトン

(実施例33の手順によつてつくられる) 13,14-ジヒドロ PGF_{2α} 1,9-ラクトンを、実施例36B-1bの手順によつてトリフエニルシリルクロライドで処理すると、11,15-ビス(トリフエニルシリルエーテル)を生ずる。ビスエーテルをオーメタノール性水酸化ナトリウムでけん化すると13,14-ジヒドロ PGF_{2α} 11,15-ビス(トリメチルシリルエーテル)を生じ、これをビリジン中で無水酢酸により室温で3時間、続いて水で処理すると、13,14-ジヒドロ PGF_{2α} 9-アセテート11,15-ビス(トリ

メチルフェニルエーテル)を生ずる。こうしてつくられる生成物をシリカ上のクロマトグラフィによつて精製し、次にシリル基を除くために実施例36B-4の手順で処理すると、クロマトグラフィによる精製後、本質的に純粋な13,14-ジヒドロ PGF_{2α} 9-アセテートを生ずる。

こうしてつくられるモノアセテートを、0°でDMF中のターブチルジメチルシリル及びイミダゾールで20分間処理して選択的にシリル化すると、13,14-ジヒドロ PGF_{2α} 9-アセテート15-ターブチルジメチルシリルエーテルを含有する混合物を生ずる。クロマトグラフィによる精製をくり返してから、こうして得られる材料を36E-3の手順によつて処理すると、クロマトグラフィによる精製後、13,14-ジヒドロ PGF_{2α} 1,11-ラクトン9-アセテート15-ターブチルジメチルシリルエーテルを生ずる。中间の精製をせずに保護基を実施例24-C及び36A-3の方法によつて選択的に除去する。こうしてつくられる生成物のクロマトグラフィによる精製は、本質的に純粋な形の13,14-ジヒ

特開昭52-1034(29)

ドロ POFex 1,11-ラクトンを生ずる。

手 続 楽 正 書 (方 式)
昭和 51 年 8 月 4 日

印 紙

特許庁長官 片山石馬

(特許庁審査科 附)

(特許庁審査官 附)

出願人 ジ アップジョン カンパニー

1 事件の表示 昭和 51 年 特許願 第 69847 号

代理人 弁理士 佐々井彌太郎

2 発明の名称 合成物と方法

3 補正をする者

事件との関係 出願人

住所 アメリカ合衆国 ミシガン州 カラマズー

ヘンリエフストリート 301

氏名 ジ アップジョン カンパニー

4 代理人

住所 〒100-0004 東京都千代田区麹町一丁目四番五号
408号室

(6601) 氏名 弁理士 佐々井彌太郎

電話 03-241-7540

電話 03-354-1285(内)~6

5 補正命令の日付 自発補正

6 補正により増加する発明の数 増加せず

7 補正の対象 補正「優先主張、出願番号の項」

8 補正の内容 補正書の提出

特 許 願

昭和 51 年 6 月 16 日

特許庁長官 片山石馬 殿

1. 発明の名称

ジアブジョン
合成物と方法

2. 発明の名前 アメリカ合衆国 ミシガン州 カラマズー

住所 ラベンスウッド 7622

氏名 ゴードン レオナード ベンティ

3. 特許出願人

アメリカ合衆国 ミシガン州 カラマズー

住所 ヘンリエフストリート 301

氏名 ジ アップジョン カンパニー

代表者 マリー ブール クエルチ

国籍 アメリカ合衆国

4. 代理人

アメリカ合衆国 ミシガン州 カラマズー

住所 ラベンスウッド 7622

氏名 弁理士 佐々井彌太郎

5. 送付書類の目録

(1) 初稿書

1通

(2) 委任状及びその証文各

1通

(3) 優先権証明書及びその証文各

1通

(4) 請求書副本

1通

以上

This Page Blank (uspto)